

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

855

Année 1959

N° 3095 J

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

LALANNE-BERDOUTICQ Françoise

née le 1^{er} Janvier 1936 à Paris

TITRE :

ESSAI D'UN NOUVEAU SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT
la
METHYL AMINO BENZOL SULFANYL CYCLO HEXYL CARBAMIDE

PRÉSIDENT

M. le PROFESSEUR CHEYMOL

ÉDITEUR

C. C.

8, Faubourg Poissonnière
PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

N° 3095 J

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

LALANNE-BERDOUTICQ Françoise

née le 1^{er} Janvier 1936 à Paris



TITRE :

ESSAI D'UN NOUVEAU SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT
la
METHYL AMINOBENZOL SULFANYL CYCLO HEXYL CARBAMIDE

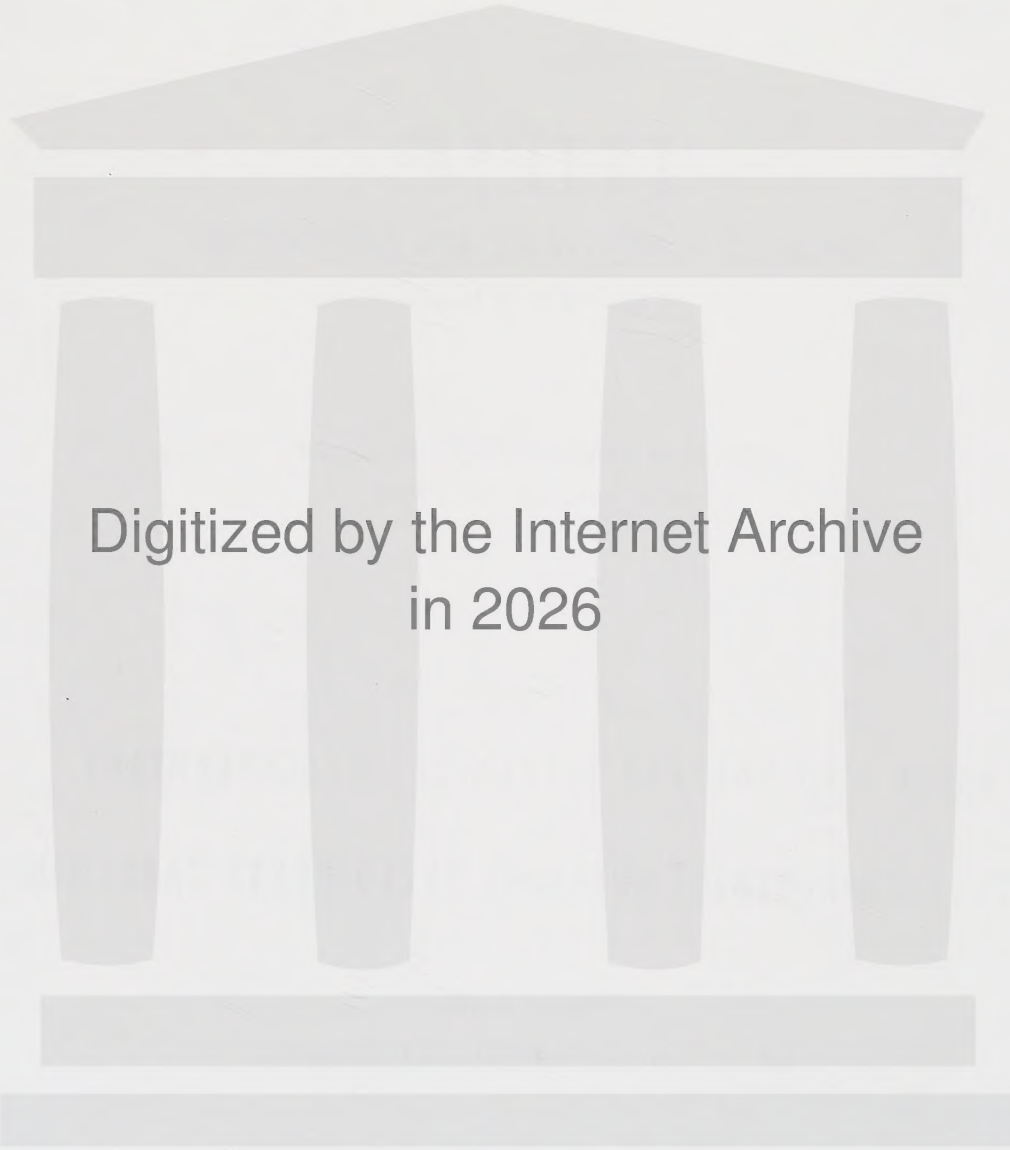
PRÉSIDENT

M. le PROFESSEUR CHEYMOL

ÉDITEUR

C. C.

8, Faubourg Poissonnière
PARIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556003_0006

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROcq (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.),
CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.),
GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.),
HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.),
LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.),
MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.),
OLIVIER (E.), RICHT (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.	
Anatomie	CORDIER (G.)	
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)	
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)	
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)	
Bactériologie	FASQUELLE (R.)	
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)	
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)	
Biologie médicale	FAUVERT (R.)	
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)	
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)	
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)	
	{ Beaujon	SICARD (A.)
	{ Cochin	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales	{ Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G.)
	{ Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	{ Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	}	FEVRE (M.)
(Enfants Malades)		
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice	}	MERLE D'AUBIGNE (R.)
(Cochin)		
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	}	DEGOS (R.)
(St-Louis)		
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	}	DELAY (J.)
(Ste-Anne)		
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	{ Broussais	GENNES (L. de)
	{ Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	{ Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	{ Lariboisière	SOULIE (P.)
	{ Pitié	DREYFUS (G.)
	{ St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie	(Bichat)	DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie	(Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	{ Baudelocque	LACOMME (M.)
	{ Port-Royal	N...
	{ Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique	(Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	(Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale	(Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	(Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	(Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture	(St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	(Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	(Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	(St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	(Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)		DJOURNO (A.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		N...
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)		DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANINON (P.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale		N...

	MM.
Pathologie et thérapeutique générales.....	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel).....	BARGETON (D.)
Physique médicale.....	DOGNON (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	PATEL (J.)
Thérapeutique.....	BROUET (G.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie.....	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique.....	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr.s.ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie.....	{ VOURC'H (G.)
Bactériologie.....	{ NEVOT (A.) pr.s.ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale.....	{ DESGREZ (P.) pr.s.ch. POLONOSKI (J.), m.conf. SCHAPIRA (G.), m.conf.
Biologie médicale.....	{ BOURLIERE (F.), m.conf.
Carcinologie.....	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie.....	{ DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie.....	{ LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie.....	{ TUCKMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie.....	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie.....	{ COUJARD (R.) pr.s.ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie.....	{ CORNET (A.)
Hygiène.....	{ BOYER (J.), pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses.....	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)

MM.

Médecine légale.....	{ DEROBERT (L.), pr.s.ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail.....	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie.....	DAVID (M.)
Neurologie.....	LHERMITTE (F.)
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique.....	{ MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie.....	{ BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie.....	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie.....	DEBAIN (J.)
Parasitologie.....	{ BRUMPT (L.C.), pr.s.ch. CHABAUD (A.)
	{ BARCAT (J.) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUPOST (Cl.) FAUREL (J.) FLAEEAU (F.)
Pathologie chirurgicale.....	{ GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr.per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER FERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique.....	SCHNEIDER (J.)
	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.)
Pathologie expérimentale.....	{ LOEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHTET (G.)
	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.)
Pathologie médicale.....	{ ECUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.)

	MM.
	{ BUGE (A.)
	{ CASTAIGNE (P.), m.conf.
	{ CATINAT (J.)
	{ CONTAMIN (F.)
	{ COURY (C.)
	{ FREZAL (J.)
Pathologie médicale (suite)	{ HOUSSET (E.)
	{ LAROCHE (Cl.)
	{ LESOBRE (R.)
	{ MAGREZ (C.)
	{ NICK (J.)
	{ PEQUIGNOT (H.), m.conf.
	{ ROYER (P.)
	{ WOLFROMM (R.)
	{ JOSEPH (R.)
	{ MANDE (R.)
Pédiatrie-Puériculture	{ MOZZICONACCI (P.)
	{ POLONOVSKI (C.)
	{ ROSSIER (A.)
	{ LEVY (Mlle J.), pr.s.ch.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.)
	{ LECHAT (P.)
	{ PARROT (J.), pr. s. ch.
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.), m. conf.
Pneumo-phtisiologie	{ KREIS (B.)
Psychiatrie	{ PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	{ DUCHE (D.)
Rhumatologie	{ DELBARRE (F.)
	{ CERNEA (P.)
Stomatologie	{ CHAPUT (Mme), m.c.agr.
	{ GRELLET (M.)
	{ CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique	{ LAMOTTE (M.)
Urologie	{ QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE (à titre permanent)

	MM.
	{ ABOULKER (P.)
	{ AMELINE (A.)
	{ HUGUIER (J.)
	{ LEGER (L.)
Clinique chirurgicale	{ OLIVIER (C.)
	{ PADOVANI (P.)
	{ POILLEUX (F.)
	{ ROUX (M.)
	{ VERNE (J.-M.)

	MM.
	{ HAGUENEAU (J.), pr.s.ch.
	{ BOUDIN (G.)
	{ CONTE (M.)
	{ DOMART (A.)
Clinique médicale.....	{ MILLIEZ (P.)
	{ PERRAULT (M.)
	{ RAMBERT (P.)
	{ THIEFFRY (S.)
	{ TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique.....	SEZE (S.de)
	{ GRASSET (J.)
	{ LEPAGE (F.)
Clinique obstétricale.....	{ MAYER (M.)
	{ MERCIER (R.)
	{ RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique.....	{ DESVIGNES (P.)
	{ OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.), pr.s.ch.
Biochimie médicale.....	ETTORI (J.), pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.), pr.s.ch.
Secrétaire générale de la Faculté.....	M. LENA (J.)
Secrétaires.....	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{lle} HURE (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque.....	M. le Docteur HANN (A.)
Conservateurs.....	M ^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires.....	{ M ^{me} CONTET (J.), M ^{lles} LAURENT (H.),
	{ LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

A Monsieur le PROFESSEUR J. CHEYMOL

Professeur de Pharmacologie et de Matière Médicale

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette Thèse.

A Monsieur le Docteur J. VIGNALOU

qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de ma gratitude pour
la grande bienveillance qu'il veut
bien me témoigner.

A Monsieur le Docteur P. BERTHAUX

en témoignage de reconnaissance
pour l'aide très efficace qu'il
m'a apportée dans la rédaction de
ce travail.

ESSAI D'UN NOUVEAU SULFAMIDE HYPOGLYCEMIANT

LA

METHYL AMINO BENZOL SULFANYL CYCLO HEXYL CARBAMIDE

*

*

*

I N T R O D U C T I O N

La chimiothérapie du diabète par voie buccale est passée dans la pratique depuis 3 ans. De multiples communications dont certaines se basent sur plus de 1.000 sujets traités ont permis de préciser les indications et la posologie des médicaments jusqu'ici utilisés, d'en vérifier la tolérance et d'en montrer l'efficacité. Des études expérimentales utilisant tous les procédés d'étude physiopathologique connus du diabète sucré permettent d'avoir, sur leur mode d'action, des notions précises qui confirment dans l'ensemble les résultats acquis par LOUBATIERES dès 1945.

Il est cependant vraisemblable que de nouveaux progrès seront acquis dans l'avenir dans cette branche qui est déjà l'une des plus importantes de la chimiothérapie.

L'efficacité des dérivés sulfamidés est inconstante, même lorsqu'on s'adresse aux diabètes apparus à l'âge adulte, le régime ne peut être supprimé, les incidents peuvent obliger à l'arrêt du traitement.

Enfin, on doit rappeler que la thérapeutique sulfamidée a fait naître l'espoir, basé sur des constatations expérimentales de LOUBATIERES, de la guérison possible du diabète sucré.

A côté des dérivés thiodiazolés étudiés par LOUBATIERES, des dérivés de la sulfonylurée utilisés par FRANKE et FUCHS, par BERTRAM, d'autres produits sulfamidés ont sans doute une action hypoglycémiante qui peut être plus puissante ou plus durable. C'est ainsi que WHITE HOUSE a rapporté les résultats favorables obtenus avec le Chlorpropamide.

S'adressant à une autre formule chimique, J. STERNE, UNGAR et ses collaborateurs suivis par d'autres auteurs ont utilisé récemment l'action hypoglycémiante des dérivés de la guanidine.

Nous rapportons ici les premiers résultats de l'essai thérapeutique d'un nouveau dérivé sulfamidé à activité hypoglycémiante, la métahexamide, effectué dans le service de notre maître, le Docteur VIGNALOU, à l'hôpital d'Ivry.

Dans un premier chapitre, nous rappellerons les limites actuelles de la thérapeutique sulfamidée du diabète : indications et résultats, incidents du traitement.

Nous exposerons ensuite les données que l'on peut considérer comme acquises et les points qui restent imprécisés sur le mode d'action des sulfamides et leur place théorique dans le traitement du diabète sucré.

Après avoir indiqué sommairement les caractéristiques chimiques et biologiques de la métahexamide, nous exposerons dans un troisième chapitre les résultats de notre expérience personnelle avec ce nouveau corps.

I - LES LIMITES DE LA THERAPEUTIQUE DU DIABETE SUCRE PAR LES SULFAMIDES.

Pas plus que l'insuline, les sulfamides hypoglycémiants ne guérissent le diabète. La chimiothérapie doit être continuée pendant toute la vie du diabétique. On peut observer, après l'arrêt du traitement, une suspension du syndrome diabétique pendant quelques semaines ou même quelques mois et la restauration d'un équilibre glycémique plus ou moins parfait. Ces cas avaient fait espérer une guérison définitive, lors des premières tentatives. En réalité, le diabète réapparaît toujours, il est préférable de chercher à établir d'emblée une dose d'entretien.

INDICATIONS ET RESULTATS :

Les sulfamides ne sont pas efficaces dans tous les cas de diabète sucré. Depuis les premières publications, les limites de leur efficacité ont conduit à formuler des indications dont le caractère n'est souvent pas absolu.

L'âge du diabétique est un des facteurs les plus importants pour prévoir l'efficacité du traitement. Les dérivés sulfamidés sont surtout efficaces dans les diabètes ayant débuté à l'âge adulte. Ce qui semble compter surtout, c'est en effet l'âge auquel a débuté le diabète plus que l'âge du diabétique au moment où le traitement est entrepris. Les sulfamides sont souvent inefficaces dans les diabètes ayant débuté avant la cinquantaine.

Cependant, dans une étude récente portant sur 1.030 malades, MEHNERT, CAMERINI-DAVALOS et MARBLE (28) ont obtenu un équilibre satisfaisant du diabète dans la moitié des cas où le début apparent de la maladie se situe entre 30 et 39 ans et entre 40 et 49 ans. La proportion des résultats favorables augmente pour les groupes d'âge ultérieur. UHRY a obtenu 66 % de résultats favorables chez les diabétiques âgés de 18 à 30 ans (39). Par contre, l'échec est habituel dans les diabètes de l'enfant et de l'adolescent. Citons en particulier les constatations de LESTRADET, BESSE et JEZEQUEL (24) qui n'ont pu modifier notablement les besoins d'insuline dans

un groupe de 275 enfants diabétiques par l'emploi du D 860 ou du 2 254 R.P.

Type constitutionnel :

BERTRAM (5) attache une assez grande importance au type constitutionnel du diabétique. Les succès seraient plus habituels chez les pléthoriques sthéniques que chez les longilignes asthéniques. On sait d'ailleurs que l'opposition entre diabète gras et diabète maigre est connue depuis longtemps pour les cliniciens français et que le premier type correspond plus souvent à des diabètes bénins sans complications céto-siques et qui peuvent être réduits par la restriction des glucides.

Cétose et acido-cétose :

L'acido-cétose diabétique et son expression majeure qu'est le coma sont des contre-indications formelles reconnues dès 1955 et qu'aucun avis contraire n'est venu restreindre.

Certains refusent le traitement par les sulfamides aux diabétiques qui ont antérieurement présenté un épisode d'acido-cétose plus ou moins sévère. Cette position paraît trop sévère à beaucoup et des succès ont été obtenus chez de tels malades. Il est certain également que le traitement sulfamidé a pu être entrepris et même mené à bien chez des sujets dont l'examen d'urines montrait la présence de corps cétoniques. Il va sans dire que ces tentatives thérapeutiques ne peuvent être entreprises sans une surveillance rigoureuse qui ne peut guère être assurée qu'en milieu hospitalier.

Complications du diabète :

Il est habituellement conseillé d'avoir recours à l'insulinothérapie dans les diabètes compliqués d'accidents aigus tels qu'une ischémie menaçante d'un membre. De même l'on peut craindre l'action nocive de la thérapeutique sulfamidée lorsqu'il existe une lésion rénale ou une insuffisance hépatique associée.

L'insuline qui est théoriquement toujours capable de régulariser la glycémie doit en effet être préférée aux sulfamides lorsqu'il y a urgence. Il en est de même lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée,

qu'il s'agisse d'entreprendre la cure d'une complication du diabète ou de traiter une affection intercurrente. Il est certain que l'insulinothérapie est une thérapeutique plus souple que la sulfamidothérapie. Elle peut être adaptée aux variations de l'apport glucidique dans la période pré et post-opératoire, sous couvert de la surveillance rigoureuse dont bénéficient ces malades. Mais bien des diabétiques peuvent supporter une intervention chirurgicale majeure sans déséquilibre notable du diabète lorsqu'un traitement sulfamidé antérieurement efficace est régulièrement poursuivi pendant la période chirurgicale.

INCIDENTS THERAPEUTIQUES :

Ils sont rarement graves. On compte 1 à 5 % de manifestations d'intolérance : érythèmes prurigineux, urticaires, fièvre, leucopénies, purpuras. Il est impossible de les prévoir pour les éviter car les tests dermatiques au moyen d'une solution de sulfamide antidiabétique sont sans valeur (6).

Ils disparaissent dès l'arrêt du traitement. Celui-ci a cependant pu être poursuivi en association avec des médications antihistaminiques.

Très habituellement bénignes, ces complications du traitement peuvent cependant être redoutables. On trouve maintenant dans la littérature plusieurs observations d'agranulocytose. Une statistique américaine rapporte plusieurs cas de morts sur 7.193 malades traités (37). On doit cependant observer qu'étant donné le nombre des malades qui ont maintenant reçu des sulfamides (indiscutablement plus de cent mille), il est très difficile de savoir dans quelle mesure ces accidents exceptionnels ne sont pas des coïncidences. La conduite à tenir est :

- de ne prescrire le médicament que lorsqu'il est nécessaire c'est-à-dire lorsque le régime est impuissant à équilibrer le diabète, de ne le poursuivre que lorsqu'il est efficace, de ne pas dépasser les doses suffisantes pour obtenir habituellement un effet favorable.

- de rechercher par un interrogatoire préalable des manifestations allergiques antérieures, des symptômes d'atteinte hépatique.

- d'instruire le malade de la survenue possible de prurit, d'érythèmes, de purpuras, qui doivent l'amener à une nouvelle consultation.

Des troubles gastro-intestinaux apparaissent parfois au début du traitement : nausées, épigastalgies, diarrhées sont rares et disparaissent presque toujours spontanément. Malgré la nature sulfamidée du B.Z. 55, on n'observe pas de syndrome diarrhéique sévère par modification de la flore intestinale.

La constatation d'une leucopénie discrète en cours de traitement ne semble par une contre-indication à la poursuite de celui-ci. Elle peut persister pendant la durée du traitement. Il ne paraît pas nécessaire de faire systématiquement des numérations globulaires en cours de traitement.

Les hypoglycémies sont rares. Habituellement, il s'agit d'hypoglycémie discrète, sans traduction clinique ; cependant on peut observer des comas hypoglycémiques vrais.

Les observations récentes de UHRY, CIRILLI, PLAUCHU et collaborateurs concernent des sujets non diabétiques ou porteur d'un diabète très léger. Dans une observation de BRULL et BRAKIER, chez une malade de 66 ans soumise à un traitement de 1 g.50 par jour, survient un coma profond avec glycémie à 0,42, restant à ce niveau pendant 3 jours et ne cédant qu'après administration de 650 grammes de sucre par voie orale et parentérale.

On doit connaître la possibilité de ces hypoglycémies par sulfamides, bien qu'elles ne se voient guère qu'en cas d'association avec l'insuline ou lorsqu'une dose relativement forte de sulfamides est maintenue de façon prolongée. On sait maintenant que les doses fortes utilisées par certains au début du traitement ne présentent pas d'intérêt. L'hypoglycémie avec symptômes cliniques est très exceptionnelle avec les doses usuelles, en particulier pendant le traitement d'entretien.

Cette suppression du risque hypoglycémique, même lorsque l'horaire des repas est accidentellement négligé, est un avantage important des sulfamides sur l'insuline. Elle peut permettre au diabétique de se livrer à des occupations qu'interdirait l'éventualité d'accidents hypoglycémiques.

LES ECHECS SECONDAIRES :

La thérapeutique du diabète est une thérapeutique au long cours et seuls méritent d'être jugés les résultats lointains. Or, toutes les statistiques montrent que, dans un certain nombre de cas, le traitement d'abord efficace devient bientôt incapable d'équilibrer le diabète. Ces "échecs secondaires" ont été signalés dès 1956 par HEINSEN et HAGEN. GUILLON et HOREAU (19) analysant les plus importants des rapports thérapeutiques publiés, évaluent leur fréquence à 5 % des cas environ (5,1 % sur 9.000 observations rassemblées par O'DONNAN) (36).

Ces échecs secondaires surviennent d'ailleurs surtout dans les cas où le résultat du traitement sulfamidé a été incomplet, ou bien chez des malades qui représentaient au départ une indication-limite du traitement sulfamidé. Il s'agit souvent, en particulier, de malades antérieurement traités par l'insuline à doses fortes ou longtemps prolongées (11,14).

Ces échecs secondaires vrais sont à distinguer des pseudo-échecs dûs au relâchement du régime alimentaire. On sait en effet que la sulfamidothérapie exige, davantage même que l'insulinothérapie, une restriction régulière des glucides. Or, il est fréquent que les malades abandonnent progressivement les indications diététiques qui leur ont été fournies. Quelques jours de surveillance stricte en milieu hospitalier suffisent alors à affirmer la persistance de l'efficacité du traitement.

L'existence de ces échecs secondaires fait évoquer la possibilité d'un épuisement pancréatique et le risque d'une aggravation du diabète par rapport à la période préthérapeutique. Cette menace n'est pas confirmée par les faits observés : les besoins en insuline ne se trouvent pas, en général, accrus par rapport à ce qu'ils étaient avant le traitement sulfamidé. Cette éventualité pourrait cependant s'observer lorsque le traitement sulfamidé a été poursuivi alors qu'il était inefficace.

L'ASSOCIATION INSULINE-SULFAMIDES :

On doit enfin parler ici d'un mode de prescription des sulfamides dont l'intérêt est encore discuté. Il s'agit du traitement combiné par les sulfamides et l'insuline. Cette association thérapeutique peut paraître supprimer un intérêt essentiel de la sulfamidothérapie qui est d'éviter les injections quotidiennes ou pluriquotidiennes. Cependant les résultats peuvent être intéressants dans certains cas de diabète ayant débuté à l'âge adulte et nécessitant l'emploi quotidien de fortes doses d'insuline. Dans des observations de MILLER et CRAIG (29), de KINSELL et collaborateurs (22), de FRIEDLANDER (17), de CREUTZFELDT et SCHLAGINTWEIT (9), de FABRYKANT (15), de MOHNIKE (32), le traitement associé a permis de réduire de la moitié ou plus les doses d'insuline antérieurement administrées et surtout d'obtenir une régularisation de la glycémie que ne procurait pas l'insuline seule. Cet effet de la sulfamidothérapie a été interprété comme une potentiation ou une diminution de l'inactivation de l'insuline exogène. VOLK et LAZARUS (4) estiment qu'il n'est pas inconciliable avec un mécanisme pancréatique de l'action des sulfamides.

II - MODE D'ACTION DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

L'essentiel de nos connaissances actuelles repose sur les recherches effectuées par LOUBATIERES et ses collaborateurs depuis 1942 (25,26).

Les notions acquises sur l'effet des substances hypoglycémiantes n'ont pas qu'un intérêt théorique.

Elles peuvent nous éclairer sur le mécanisme physiopathologique du diabète sucré humain. Celui-ci est incomplètement connu. Cependant, un déficit de la sécrétion insulinique joue certainement un rôle, au moins dans certains types de diabète. Les travaux anatomiques et biologiques indiquent que ce déficit est particulièrement important dans le diabète juvénile où le nombre des cellules bêta langerhansiennes du pancréas est en général très réduit. Au contraire, dans le diabète débutant chez l'adulte ou le vieillard, le déficit de l'insulinosécrétion n'est que partiel, il n'en est pas moins certain comme l'ont montré en particulier les études histologiques rigoureuses de DESCLIN et GEPTS (13) et de Mc LEAN et OGILVIE (27). Il est intéressant de rapprocher cette distinction des résultats des essais cliniques et de l'expérimentation animale effectués avec les sulfamides antidiabétiques.

D'autre part, la prescription d'une thérapeutique du diabète sucré ne doit pas viser à la seule réduction de l'hyperglycémie.

Si l'on admet que le diabète est dû, en tout ou partie, à un déficit de l'insulinosécrétion, il est nécessaire de chercher à pallier ce trouble primitif. Quel que soit le mécanisme des graves complications observées chez les diabétiques et dont on peut penser qu'elles sont la conséquence du diabète, il est nécessaire, pour les prévenir, de chercher à corriger le plus étroitement possible les anomalies biologiques et métaboliques de celui-ci.

ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE STIMULATION DE L'INSULINOSECRETION :

LOUBATIERES a montré que les sulfamides sont sans action chez le chien totalement dépancréaté, ce qui a été unanimement confirmé en particulier par HOUSSAY et PENHOS (23).

L'hypophysectomie de l'animal dépancraté ne fait pas apparaître de réponse hypoglycémiant aux sulfamides. Quelles que soient les conditions expérimentales dans lesquelles on se place, la présence de tissu pancréatique fonctionnel est nécessaire pour que se manifeste l'action hypoglycémiant des sulfamides. Par contre, la dépancratation est incomplète, ne laissant en place qu'un dixième de la masse pancréatique, l'action hypoglycémiant ne se manifeste que si la destruction du tissu bêta langerhansien n'a pas été totale.

Au contraire, l'hypophysectomie, la thyroïdectomie, la parathyroïdectomie, l'ablation des gonades, la section des vagues ou la destruction de structures nerveuses supérieures n'empêchent pas l'action hypoglycémiant.

Le siège pancréatique de l'action des sulfamides est encore suggéré par les résultats de l'injection in situ. L'administration d'une dose faible dans une artère pancréatique ou dans le bout glandulaire du canal pancréatique principal, produit une forte hypoglycémie, alors que la sulfamidémie générale est peu élevée. (LOUBATIERES).

Cette action pancréatique est interprétée par VON HOLT, BERTRAM (5), ACHELIS (1) comme une destruction des cellules pancréatiques alpha, sécrétrices du glucagon hyperglycémiant. Les lésions des cellules alpha obtenues par VON HOLT avec le 2 254 R.P., n'ont pas été retrouvées par WOLK, WELSENFELD, LAZARUS et GOLDNER avec le tolbutamide ou le carbutamide (42). Elles semblent d'ailleurs être inconstantes et ne s'observer qu'avec des doses fortes, très supérieures à celles qui sont utilisées en thérapeutique.

Il est plus vraisemblable que cette action hypoglycémiant s'exerce sur les cellules bêta pour stimuler l'insulinosécrétion. Bien qu'il paraisse à priori surprenant de constater l'action stimulante d'un dérivé sulfamidé sur un mécanisme cellulaire de sécrétion, il existe de solides arguments en faveur de cette hypothèse.

LOUBATIERES (25), FOA (16), ont mis en évidence, à l'aide d'expériences de circulation croisée, la libération d'une substance hypoglycémiant par le pancréas, après administration de 2 254 R.P. ou de D 860.

Les sulfamides entraînent une dégranulation relative des cellules bêta chez le chien et le rat. Cette dégranulation peut être considérée comme la conséquence d'une libération d'insuline emmagasinée par la glande sous forme de granules présécrétoires.

L'administration prolongée au lapin produit une hypertrophie des îlots de Langerhans et une néoformation insulaire avec mitoses. LOUBATIERES, GEPTS (18).

ACTIONS EXTRAPANCREATIQUES :

Une action extrapancréatique des sulfamides peut cependant être mise en évidence dans certaines circonstances expérimentales.

Activité anti-insulinasique :

D'après MIRSKY (30), les sulfamides inhiberaient l'insulinase, enzyme hépatique ayant un rôle dans la destruction de l'insuline. Cette activité anti-insulinasique a été mise en évidence in vitro. Elle n'est pas caractéristique des sulfamides et MIRSKY l'a obtenue avec de nombreuses autres substances.

Celles-ci, à la différence des sulfamides, ne sont pas hypoglycémiantes, ce qui montre, comme le fait remarquer LOUBATIERES, qu'il n'y a pas de lien nécessaire entre l'activité anti-insulinase et l'action hypoglycémiante. Il est douteux, d'autre part, que les fortes concentrations nécessaires in vitro pour qu'apparaisse l'activité insulinasique, soient jamais réalisées in vivo lors de l'utilisation thérapeutique.

Discordances entre l'action des sulfamides et celle de l'insuline :

Que l'action des sulfamides s'exerce sur la sécrétion d'insuline ou sur un enzyme détruisant l'insuline, on devrait obtenir par administration de sulfamides des effets métaboliques identiques à ceux observés après insuline. Or des différences ont été rapportées qui sont des arguments contre les hypothèses citées plus haut. Les principales sont :

- les sulfamides hypoglycémiants augmentent le glycogène hépatique alors que l'insuline l'abaisse, tout au moins lorsqu'elle abaisse la glycémie ;

- les sulfamides hypoglycémiants ne semblent pas augmenter l'utilisation périphérique du glucose mesurée par la différence entre les glycémies artérielle et veineuse. On admet que cet accroissement de l'utilisation périphérique pour un niveau glycémique donné est une action essentielle sinon unique de l'insuline.

Ces faits ont été interprétés comme l'indice d'une action prédominante des sulfamides sur le foie. Les sulfamides diminuent le débit hépatique du glucose (CHRISTOPHE et CONARD (7)). Cette activité in vivo a été rapprochée de l'action inhibitrice in vitro sur la glucose-6-phosphatase, (MOHNIKE et KNITSCH (31)).

La signification de ces arguments est discutée. L'action inhibitrice sur la glucose-6-phosphatase est observée in vitro pour des concentrations qui, là encore, sont très supérieures aux concentrations thérapeutiques. Surtout, il est certainement trop schématique d'opposer l'action hépatique des sulfamides à l'action périphérique de l'insuline. Lorsque l'insuline est injectée expérimentalement dans la veine porte et non dans une veine périphérique, son action hépatique est facilement mise en évidence, l'éventuelle action des sulfamides sur l'insulinosécrétion entraîne une production accrue d'insuline qui est déversée dans la veine porte. Leur effet doit donc être comparé avec celui de l'injection d'insuline dans la veine porte. JACOBS et coll. (21) ont montré que l'action biologique des sulfamides est identique à celle de l'insuline si celle-ci est injectée dans la veine porte. L'action hypoglycémiante semble due surtout, dans les deux cas, à la diminution du débit hépatique du glucose.

INSULINE ET SULFAMIDES :

Ce sont les faits expérimentaux qui paraissent démontrer cette action pancréatotrope des sulfamides. Les données obtenues à partir de l'observation clinique sont évidemment moins rigoureuses. Cependant, les sulfa-

mides n'agissent pas dans les diabètes par pancréatectomie totale chirurgicale, plus que dans les diabètes juvéniles.

D'autre part, les effets métaboliques des sulfamides sont identiques à ceux de l'insuline, ce qui s'accorde avec l'hypothèse d'une action s'exerçant par l'intermédiaire d'une insulinosécrétion accrue.

Le problème se pose donc de savoir s'il est théoriquement préférable d'avoir recours aux sulfamides ou à l'insuline dans le traitement du diabète sucré. Il ne se pose d'ailleurs que dans le cas où les sulfamides permettent d'obtenir un équilibre satisfaisant du diabète. L'insuline peut paraître dans tous les cas une thérapeutique plus physiologique puisqu'elle réalise une hormonothérapie substitutive. Des arguments ont cependant été avancés en faveur des sulfamides :

- l'insulinothérapie se traduit par des injections parentérales quotidiennes indéfiniment poursuivies, de protéines étrangères. Cette protéinothérapie pourrait jouer un rôle dans l'évolution de certaines complications dites dégénératives, en l'absence même d'accidents allergiques cliniques.

- l'insulinothérapie fournit l'insuline nécessaire par voie périphérique et par apports discontinus, ce qui peut paraître moins satisfaisant que la sécrétion insulinique continue et par la voie porte naturelle qu'entraîneraient les sulfamides.

Enfin, le traitement insulinique met au repos les cellules bêta des îlots. Les sulfamides les stimulent, expérimentalement ils peuvent favoriser leur régénération.

Doit-on craindre alors l'épuisement des îlots, doit-on espérer leur régénération lorsque leur nombre est diminué et que cette hypotrophie est responsable du diabète. Il est bien difficile de répondre actuellement à cette question. La possibilité d'un épuisement des îlots Langerhansiens restants a été soulevée à l'origine des cas dits de résistance secondaire où le traitement sulfamidé devient sans action après avoir été un temps efficace. Il est loin d'être démontré que l'épuisement des îlots restants est à l'origine des résistances secondaires, d'autant plus que les besoins en insuline ne semblent pas être supérieurs, après l'échec, à ce qu'ils étaient avant l'essai du traitement sulfamidé.

CONCLUSIONS :

L'utilisation thérapeutique des sulfamides hypoglycémiants a attiré l'attention sur les importants problèmes biologiques que pose leur action hypoglycémiante.

Beaucoup d'arguments expérimentaux font admettre que l'essentiel de leur activité s'exerce par une sécrétion accrue d'insuline par les cellules béta des îlots de Langerhans.

Dans l'état actuel de nos connaissances sur la physiopathologie du diabète sucré, la chimiothérapie paraît une thérapeutique théoriquement satisfaisante lorsqu'elle est efficace : elle assure une régulation satisfaisante de la glycémie grâce à une insulinosécrétion plus abondante et adaptée aux variations de la charge glycémique.

Le mécanisme intime de cette activité "stimulante" reste à découvrir. On ne connaît pas non plus les limites possibles de cette stimulation. De nouveaux dérivés sulfamidés et d'autres substances hypoglycémiantes méritent d'être étudiés, il est possible qu'ils fournissent une thérapeutique buccale d'indications plus larges et de résultats plus constants. Il est possible aussi qu'ils permettent de réaliser une thérapeutique de meilleure qualité en empêchant ou en arrêtant le développement des complications diététiques dégénératives qui font actuellement la gravité de la maladie diabétique.

III - LES NOUVEAUX MEDICAMENTS HYPOGLYCEMIANTS

La diffusion des premiers sulfamides hypoglycémiants a suscité de nombreuses recherches et de nouveaux corps ont été utilisés en thérapeutique. Nous ne citerons ici que ceux pour lesquels des résultats ont été publiés. Les uns sont des dérivés sulfamidés, les autres sont des dérivés de la guanidine.

Le chlorpropamide :

Les résultats publiés (44) avec le chlorpropamide portent déjà sur plusieurs centaines de cas. Ils montrent que les indications sont grossièrement identiques à ceux des autres sulfamides hypoglycémiants bien que des succès aient été obtenus dans des cas où l'essai du tolbutamide s'était soldé par un échec. Les doses nécessaires sont faibles, la dose initiale ne dépasse pas 0,50 et la dose d'entretien peut parfois être abaissée à 0,10. Les incidents thérapeutiques sont identiques à ceux observés avec les autres sulfamides. L'hypoglycémie serait plus fréquente (33,43).

Les dérivés de la guanidine :

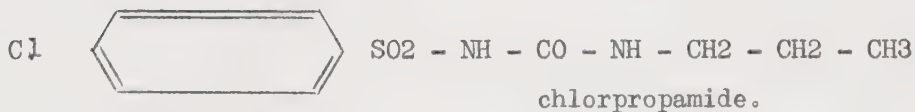
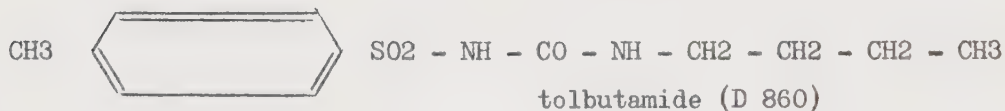
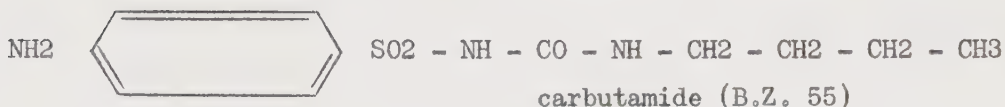
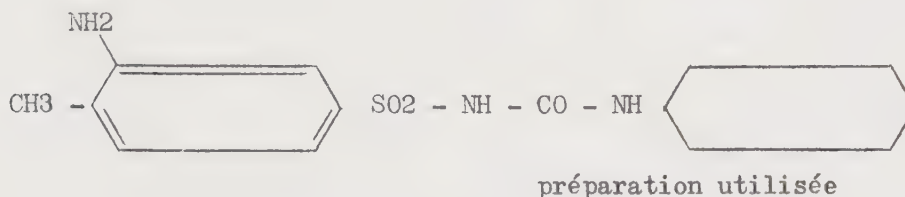
Dès 1926, à la suite de FRANCK, l'action hypoglycémiante d'un dérivé de la guanidine, la syntholine ou décaméthylène-diguanidine avait été utilisée en thérapeutique. Les essais furent abandonnés parce que l'usage de la syntholine entraînait des accidents toxiques hépatiques et rénaux. Des dérivés beaucoup moins toxiques ont été étudiés en 1957 par STERNE (38) et par UNGAR (40). Il s'agit de la diméthyldiguanide, de la phényléthylamyl et de l'isoanyldiguanide. Là encore, des observations portant sur plusieurs centaines de malades ont été publiées. Il semble que les indications et les résultats soient assez voisins de ceux des sulfamides, la limitation par l'âge serait moins stricte pour AZERAD avec le diméthyldiguanide qu'avec les sulfamides. Les incidents sanguins ou cutanés sont rares, les manifestations d'intolérance digestive seraient par contre assez fréquentes, cependant la diméthyldiguanidine étudiée par STERNE et par AZERAD semble mieux tolérée : dans 4 % seulement des cas d'AZERAD, les nausées et l'anorexie ont obligé à l'arrêt du traitement. Le mode d'action du médicament est imparfaitement

élucidé. Comme les sulfamides, les diguanides ont vraisemblablement une action pancréatique. Des résultats expérimentaux font également invoquer une action hépatique et périphérique sur les systèmes enzymatiques, en particulier sur les cytochromes (2, 4, 35, 38, 40).

La méthyl aminobenzol sulfanyl cyclohexyl carbamide :

La préparation que nous avons utilisée est la N (4 méthyl 3 amino benzol sulfanyl) - N2 cyclohexyl carbamide.

Sa formule se rapproche de celles du tolbutamide et du carbutamide ainsi que du chlorpropamide récemment utilisé aux U.S.A. et en Angleterre. Tous ces corps possèdent un groupement sulfonylurée.



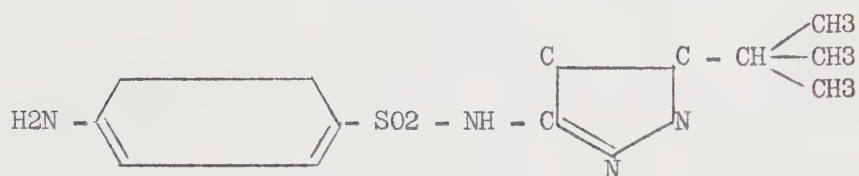
MÜTING, PRESSER et SHIVARAM (34) ont étudié notamment son action sur la tolérance aux glucides.

Le K 386 :

Récemment, DEROT, PIGNARD et RATHERY (12) ont publié les résultats obtenus avec un autre dérivé de la sulfonylurée, le K 386 ou cyclohexyl toluène sulfonylurée. Les doses nécessaires sont très voisines de celles du B.Z. 55 et du D 860. Il paraît assez rapidement éliminé par l'urine ce qui

nécessite une répartition régulière des doses au cours de la journée.

Tous ces dérivés diffèrent des composés étudiés expérimentalement et en clinique par LOUBATIERES, qui ne possèdent pas le groupement sulfonyle, mais un noyau thiodiazol. Le plus utilisé est le glybuthiazol ou 2 259 R.P.



IV - ESSAI DE LA METAHEXAMIDE

A - Choix des malades :

La métahexamide a été étudiée chez 35 diabétiques : 30 femmes et 5 hommes.

Il s'agissait de malades hospitalisés à titre temporaire ou plus souvent, d'hospitalisés chroniques ou de pensionnaires de l'hospice d'Ivry. Ce choix semblait intéressant car il groupait :

- des sujets pouvant être régulièrement suivis, tant au point de vue clinique que biologique,
- des sujets ayant une activité relativement fixe et identique, soumis au même régime : régime "diabétique" de l'Assistance Publique (bien que certains écarts n'aient pu être évités malgré la surveillance exercée),
- de plus, il s'agissait d'une bonne indication des sulfamides anti-diabétiques : en effet, l'âge de ces sujets était étalé entre 60 et 81 ans, avec une moyenne de 70 ans, sauf dans un cas : chez un sujet de 31 ans.

Enfin, si ces diabètes étaient pour la plupart de découverte ancienne (dans 6 cas seulement la découverte du diabète était inférieure à 1 an), l'âge de découverte du diabète était supérieur à 50 ans dans 28 cas sur 35, et jamais inférieur à 30 ans. Il s'agissait par conséquent de diabètes découverts à l'âge adulte qui, comme nous l'avons vu, paraissent une bonne indication des dérivés sulfamidés. Cependant d'une part, il est impossible d'affirmer que le diabète n'évolue pas antérieurement, d'autre part, il s'agissait le plus souvent de sujets porteurs de complications dites dégénératives, vraisemblablement en rapport avec le diabète. Nous avons observé en effet :

- 20 cas de cataracte uni ou bilatérale avec parfois, cécité complète (dans 2 cas). Ces cataractes ne sont pas des lésions spécifiques du diabète, mais devant la grande fréquence de leur survenue au cours des diabètes, il est difficile de ne pas le rattacher à celui-ci.

- 9 cas de rétinite diabétique.

- 15 cas d'artérite ancienne des membres inférieurs dans 5 cas,

compiqués de gangrène ayant antérieurement nécessité une imputation.

- 10 cas d'infections cutanées,

- des signes de polynévrite des membres inférieurs évocateurs de neuropathie diabétique ont été retrouvés dans 2 cas.

- 2 sujets présentaient une albuminurie modérée.

- Enfin, 9 sujets avaient présenté des épisodes d'acido-cétose plus ou moins sévères.

La survenue de ces complications était plus ou moins récente. Bien que de telles complications, en particulier l'existence de lésions rénales, soient, comme nous l'avons vu, de mauvaises indications habituelles de la thérapeutique sulfamidée, d'autant plus qu'elle fait présumer une longue évolution antérieure du diabète, nous avons tenté de traiter ces diabétiques par la Métahexamide tout en exerçant une surveillance plus stricte chez de tels sujets.

Ces complications sont notées sur un tableau résumant les observations de chaque malade. Comme il est habituel, il n'est d'ailleurs pas possible d'établir un rapport entre l'importance de ces complications, la durée d'évolution, l'instabilité, la gravité du diabète.

Traitement antérieur :

Parmi ces 35 diabétiques, 22 étaient traités par l'insuline au moment où nous avons tenté de substituer à ce traitement la métahexamide. Dans la grande majorité des cas, il s'agissait d'insuline protamine zinc à des doses de 10 unités à 70 unités.

Nous avons tenté une telle substitution :

- soit parce que ces sujets étaient imparfaitement équilibrés par des doses moyennes d'insuline et qu'il était intéressant de savoir si nous obtiendrions un meilleur équilibre avec la métahexamide;

- soit, (lorsque les malades étaient bien équilibrés par l'insuline) parce qu'il nous a paru intéressant de comparer les effets respectifs de ces deux médicaments, étant donnés les avantages certains de la thérapeutique

sulfamidée et à la demande des malades qui préféraient un traitement oral.

12 sujets étaient traités par d'autres sulfamides hypoglycémiants: D 860 ou B.Z. 55. La majorité était bien équilibrée avec des doses allant de 0,50 à 1,50 g. par jour. Nous avons tenté de substituer à ce traitement la métahexamide pour comparer l'effet hypoglycémiant de ces sulfamides. 2 sujets étaient mal équilibrés avec des doses de B.Z. 55 allant jusqu'à 3 grammes par jour, il nous a paru, dans ces cas, intéressant de voir si le traitement par la métahexamide parviendrait à équilibrer ces sujets.

En conclusion, nous avons expérimenté la métahexamide chez 35 diabétiques formant un groupe homogène :

- par leur âge
- par leur mode de vie
- par leur régime.

Ces diabétiques nous ont paru être de bonnes indications de la thérapeutique sulfamidée, étant donné :

- l'âge des sujets et surtout la date de découverte de leur diabète.

Les résultats de cet essai ne peuvent pas avoir de portée générale, ils ne peuvent permettre des conclusions d'ensemble sur la valeur thérapeutique dans le diabète de la préparation étudiée, étant donné :

- la sélection primitive des malades qui englobe un nombre important d'échecs des autres thérapeutiques,
- le petit nombre de sujets traités.

Aussi, dans ce groupe de sujets homogènes, il nous a paru surtout intéressant :

1) De comparer les effets de la métahexamide à ceux de l'insuline et d'autres sulfamides hypoglycémiants.

2) D'expérimenter ce nouveau sulfamide hypoglycémiant dans les cas où la thérapeutique antérieure avait échoué.

B - Mode d'administration et doses :

La métahexamide est présentée en comprimés dosés à 0,05 gramme.

Les comprimés étaient absorbés dans la majorité des cas, en une fois, au milieu du petit déjeuner. Lorsque le nombre de comprimés atteignait 6 à 8 par jour, cette dose était répartie entre les deux autres repas de la journée.

Pour l'institution du traitement, nous avons pratiqué 3 modes de substitution :

- lorsqu'il s'agissait de diabètes mal équilibrés par des doses relativement importantes d'insuline (XL unités d'I.P.Z. environ), ou qui n'étaient pas améliorés par des doses de B.Z.55 supérieures à 2 g., nous avons substitué progressivement la métahexamide au traitement antérieur en augmentant le sulfamide par paliers successifs de 0,05 g. tous les 2 à 3 jours environ, jusqu'à obtention d'un équilibre par le seul sulfamide qui dans la majorité de ces cas fut alors administré à la dose de 0,40 g. par jour.

- lorsqu'il s'agissait de diabètes bien équilibrés par des doses moyennes d'insuline (XXV unités d'I.P.Z.) ou de B.Z.55 (1 g. à 1,50 g.) nous avons complètement arrêté le traitement pendant 8 jours sous surveillance des signes cliniques et de l'évolution de la glycosurie, de la glycémie. Au terme de ces 8 jours, nous avons alors administré 0,20 g. de métahexamide.

Nous savons qu'il est habituel de donner des doses d'attaque relativement fortes et de les réduire ultérieurement jusqu'à un minimum compatible avec l'équilibre du diabète. Mais, craignant les accidents d'hypoglycémie grave avec un sulfamide dont nous ne connaissions pas l'activité hypoglycémiant, nous avons utilisé d'emblée une dose d'entretien, modifiée ultérieurement suivant les résultats des examens paracliniques.

- Enfin, dans 4 cas, nous avons substitué brusquement la métahexamide au traitement antérieur, à la dose de 0,20 g. pour les mêmes raisons que précédemment.

Surveillance :

Le régime alimentaire de ces diabétiques est le même pour tous, régime fourni par la cuisine de l'hôpital. Il est évidemment impossible

d'affirmer que ce régime ait été très strictement suivi pendant cette période de traitement malgré la surveillance exercée.

Tous les sujets ont été examinés cliniquement avant l'administration de la métahexamide.

Nous avons interrogé les malades en cherchant à préciser le mode de survenue, la date de découverte, les traitements antérieurs, l'évolution du diabète.

Nous avons pratiqué un examen complet en particulier cardio-vasculaire, recherchant des complications de type athéromateux, rencontrées fréquemment au cours des diabètes (coronarite, artérite des membres inférieurs, infarctus du myocarde, ramollissement cérébral) et d'autres complications qui semblent être plus spécifiquement liées au diabète (cataracte, rétinite, néphropathies, névropathies, infections...).

Nous nous sommes aidés, dans la majorité des cas, d'examens complémentaires pratiqués chez ces malades, lors d'une hospitalisation antérieure (épreuves rénales, hépatiques, radiographie thoracique, E.C.G. ...).

Enfin, nous avons demandé systématiquement, avant l'administration de la métahexamide un examen ophtalmoscopique, un bilan biologique comprenant :

- un dosage d'urée
- un test de kunkel au phénol
- un test de Eustein
- des tests de floculation : test de Hanger, test de Mac Lagan
- une recherche d'albuminurie avec dosage éventuel.

Ces examens ont été faits afin de dépister une anomalie sévère contre-indiquant l'administration des sulfamides et afin de pouvoir les comparer à de nouveaux dosages faits en fin de traitement.

La surveillance du traitement a été assurée par un contrôle clinique bi-hebdomadaire, au début du traitement puis hebdomadaire. Ces visites cherchaient à dépister les signes d'intolérance et à réajuster la thérapeutique en fonction des examens paracliniques.

Une estimation de la glycosurie, sur les urines de 24 h., à l'aide

de pastilles donnant une estimation colorimétrique semi-quantitative a été pratiquée tous les deux jours, au début du traitement et dans les deux premiers mois, puis 2 fois par semaine, enfin une fois par semaine lorsque le diabète nous semblait relativement bien équilibré.

Une recherche de corps cétonique était effectuée parallèlement à l'estimation de la glycosurie.

Un dosage de la glycémie était fait toutes les semaines au début du traitement, dans les deux premiers mois, puis tous les 15 jours, voire même toutes les trois semaines.

Durée du traitement :

Pour donner une idée approximative de la période pendant laquelle nous avons observé les effets de la métahexamide, nous supposerons le traitement arrêté au premier Mai. Mais certains sujets bien équilibrés continuent le traitement actuellement.

23 sujets ont été traités de façon prolongée pendant 10 à 14 semaines. Il s'agissait de résultats favorables ou partiellement favorables (voir plus loin).

Pour les autres sujets, la durée du traitement a été d'une à cinq semaines, en particulier, parce qu'il s'agissait d'un échec du traitement.

Tolérance :

Dans l'ensemble, la métahexamide a été administrée sans difficulté. Dès qu'un doute s'élevait sur la prise des comprimés, l'absorption était effectuée sous contrôle très strict du personnel hospitalier. Nous n'avons observé aucun accident grave. Il n'a été relevé aucune réaction fébrile, aucune éruption, aucun prurit.

Les signes d'intolérance observés sont de nature digestive: diarrhée, anorexie, dyspepsie. En effet, nous avons noté :

- 6 cas de diarrhée (augmentation du nombre des selles, selles de caractère liquide), diarrhée sans coliques n'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement à l'exception d'un cas où la diarrhée est apparue au bout d'un

mois de traitement à une dose de 40 cg. Cette diarrhée a nécessité l'arrêt du traitement 15 jours plus tard : il s'agissait d'ailleurs d'un résultat très incomplet du traitement.

Dans les 5 autres cas, la dose de sulfamide était toujours faible, 5 à 10 cg), le traitement a pu être poursuivi après adjonction d'un traitement symptomatique.

- dans 2 cas, nous avons observé une diminution de l'appétit sans anorexie vraie, mais ce trouble est très difficile à objectiver et il a été difficile de l'attribuer de façon certaine au traitement.

- Enfin, dans un cas, nous avons dû arrêter le traitement au bout de 8 jours. Il s'agissait d'une femme de 31 ans, hospitalisée temporairement pour équilibrer un diabète découvert 3 mois auparavant. La métahexamide était administrée à la dose de 50 cg en 3 prises avant chaque repas ; 1/2 h. à 3/4 d'heure après chaque repas on notait une sensation de barre épigastrique avec nausées, malaise général durant 1/2 heure environ. Nous avons dû cesser le traitement.

Des examens biologiques identiques aux examens antérieurs à l'institution du traitement, ont été pratiqués à la fin de celui-ci chez 26 sujets.

Les dosages de l'urée et du cholestérol n'ont pas montré de variations significatives.

Nous n'avons observé aucune modification importante des tests de Burstein, de kunkel au phénol, de Mac Lagan, de Hanger.

Une numération globulaire et une étude de la formule sanguine ont été pratiquées chez 23 sujets en fin de traitement. Nous n'avons pas observé de neutropénie, ni de leucocytose inférieure à 3.950 globules blancs.

Résultats :

Rappelons que nous avons expérimenté la métahexamide sur un nombre de sujets trop restreints et sur un groupe particulièrement homogène et sélectionné, que par conséquent, les résultats obtenus ont surtout l'intérêt d'établir une comparaison avec le traitement antérieur (insuline ou autre

sulfamide), en particulier, dans les cas où ce traitement avait échoué.

Les résultats ont été appréciés d'un point de vue pratique :

- Ils ont été jugés bons : lorsque sous l'effet de la métahexamide seule, la glycosurie s'est maintenue à un taux inférieur à 5 grammes par litre et la glycémie inférieure à 1,40 g.

- Ils ont été jugés assez bons : lorsque sous l'effet du traitement nous avons obtenu une glycosurie inférieure à 10 grammes, une glycémie inférieure à 1,60 g.

- Ils ont été jugés mauvais : lorsqu'une glycosurie importante persistait (supérieure à 20 g. par litre) avec une glycémie aux environs de 2 g.

Chez ces 35 malades traités par la métahexamide, nous avons obtenu :

- 24 bons résultats
- 1 résultat assez bon (succès partiel)
- 10 échecs.

Nous commenterons d'abord les cas favorables, puis les échecs.

Malades antérieurement traités par l'insuline :

Parmi les résultats favorables, 13 sujets étaient antérieurement traités par l'insuline et nous distinguerons :

1°) Les sujets bien équilibrés par l'insuline protamine zinc, avec des doses allant de X à XXV unités, chez qui, il était intéressant de comparer les effets respectifs des deux thérapeutiques. Chez 7 sujets de ce type, nous avons obtenu un équilibre du diabète avec des doses d'entretien variables de 0,05 g. tous les 2 jours à 0,15 g. par jour de métahexamide. C'est le cas des malades dont nous donnons les courbes N° 1 et 10.

2°) Les sujets mal équilibrés par des doses moyennes d'insuline (environ XXV unités d'I.P.Z.), chez qui il nous a paru préférable de substituer le traitement sulfamidé au lieu d'augmenter les doses d'insuline : 5 sujets ont ainsi été très bien équilibrés par la métahexamide avec un traitement d'entretien de 0,10 g. à 0,20 g. par jour (courbes 7, 9, 29). La courbe 29

est peut-être plus particulière car il s'agissait d'une malade hospitalisée temporairement à l'occasion d'une hématurie. Après un mois de traitement elle était bien équilibrée avec 0,15 g. de métahexamide par jour. Elle subit alors une néphrectomie pour tumeur rénale. Le lendemain de l'intervention, la glycosurie est légèrement montée, la glycémie était à 1,65 g., puis progressivement, (sans augmentation des doses) ces examens se sont normalisés.

3°) Les sujets très partiellement équilibrés avec des doses d'insuline protamine zinc relativement importantes (XL et XLV unités). Chez 2 malades, nous avons substitué progressivement la métahexamide à l'insuline et obtenu un bon équilibre du diabète avec 0,15 g. par jour de sulfamide, dans un cas (courbe et observation N° 17). Dans l'autre cas, nous n'avons obtenu qu'un résultat partiel avec 0,30 g. de sulfamide par jour.

Comme il a déjà été noté, au sujet des autres sulfamides hypoglycémisants, nous n'avons pu établir aucune correspondance entre la quantité d'insuline et la quantité de sulfamide nécessaire à l'équilibration du diabète.

Malades antérieurement traités par le B.Z. 55 :

10 sujets étaient traités antérieurement par le B.Z.55. Tous ces malades étant bien équilibrés, nous avons substitué à ce traitement la métahexamide afin de comparer les effets respectifs de ces 2 sulfamides :

- 6 sujets étaient traités par des doses de B.Z.55 allant de 0,50 g. tous les 4 jours à 0,50 g. par jour.

Il s'agissait par conséquent de diabète facilement équilibré et nous avons obtenu le même effet avec des doses très faibles de métahexamide, de 0,05 g., 2 fois par semaine à 0,05 g. tous les 2 jours. C'est le cas de la malade dont nous donnons la courbe N° 3.

- 4 sujets étaient équilibrés par 1 g. ou 1,50 g. de B.Z.55 par jour. Le même effet a été obtenu avec des doses de 0,05 g. à 0,20 g. de métahexamide par jour.

Là encore, il ne nous a pas été possible d'établir une correspondance exacte entre les doses de B.Z. 55 et de métahexamide nécessaire à

l'entretien de l'équilibre du diabète.

- 1 sujet seulement n'avait jamais été traité antérieurement. Ce diabète découvert récemment n'était pas équilibré par le régime seul puisque le taux de la glycémie était à 1,95 g., la glycosurie était aux environs de 2,50 g. Nous avons obtenu l'équilibre de ce diabète avec 0,05 g. de métahexamide tous les 3 jours.

Traitements prolongés :

Parmi ces 24 cas favorables, 16 ont reçu un traitement d'une durée minima de 10 semaines. Dans la grande majorité des cas, le diabète est resté bien équilibré avec la même dose d'entretien pendant cette période d'observation.

Cependant dans 4 cas, la dose d'entretien est devenue insuffisante au bout d'un mois environ et nous avons dû augmenter les doses de 5 à 10 cg. pour réduire le syndrome diabétique. C'est le cas de la malade dont nous donnons la courbe N° 7 déjà citée.

Nous ne pouvons parler ici d'échecs "secondaires", en effet, il est très probable que les doses de sulfamide aient été réduites trop rapidement, car le nouvel équilibre obtenu après augmentation des doses est devenu stable.

Par contre, nous avons observé un échec secondaire vrai dans un cas. Il s'agissait d'une malade bien équilibrée avec XV unités d'insuline protamine zinc. Après une période de 8 jours d'arrêt complet du traitement, nous avons administré la métahexamide à la dose de 0,25 g. par jour. Au bout de 15 jours, la glycémie étant tombée à 0,90 g., nous avons diminué la dose thérapeutique à 0,15 g. par jour. Les taux de glycémie et de la glycosurie sont alors rapidement remontés et nous n'avons jamais pu faire baisser ces chiffres, même en employant des doses de 40 cg par jour de métahexamide. Nous y sommes parvenus en associant l'insuline au sulfamide (XXV unités d'I.P.Z. et 0,25 g. de métahexamide). La glycémie qui était à 3,05 g. est alors redescendue à 1,40 g. Ce cas paraît intéressant car nous avons observé là, un échec secondaire et un résultat favorable de l'association insuline-sulfamide.

Ce cas a été classé parmi les échecs du traitement par la méthahexamide.

Echecs du traitement :

Nous avons observé un échec du traitement par la méthahexamide dans 10 cas.

- dans 3 cas, il s'agissait de diabète assez mal équilibré avec XXV unités d'insuline protamine zinc, qui aurait par conséquent nécessité des doses plus importantes d'insuline, chez des sujets porteurs de complications importantes (observations 24, 25, 26). Après un arrêt de tout traitement pendant 8 jours, nous avons donné d'emblée la méthahexamide à la dose de 30 cg puis augmentée jusqu'à 50 cg.

Après un mois de traitement, durant lequel la glycosurie était égale ou supérieure à 20 g. par litre et la glycémie comprise entre 1,70 g. et 2 g., nous avons arrêté le traitement.

- dans 5 cas, il s'agissait de diabète équilibré par des doses relativement importantes d'insuline protamine zinc (XXXV à XL unités). La glycémie était en moyenne à 1,60 g., la glycosurie était supérieure à 20 g. par litre.

Il s'agissait également de sujets porteurs de complications sévères, avec antécédents d'acido-cétose dans 3 cas (observations 18, 19, 20, 22, 23).

Nous avons substitué progressivement la méthahexamide à l'insuline, puis tenté de traiter le sulfamide seul à la dose de 40 cg par jour. La glycémie est restée stable pendant la durée du traitement. Mais nous ne sommes jamais parvenus à faire baisser la glycosurie qui est restée entre 10 et 20 g.

Dans un cas, nous avons même constaté la reprise de la polyurie, de la polydypsie, l'apparition d'un certain degré de somnolence et de nausées.

Association insuline-sulfamide :

Dans les 5 derniers cas cités, devant l'échec du traitement sulfamidé, nous avons tenté l'association sulfamide-insuline qui, comme nous

l'avons vu plus haut, a l'intérêt de diminuer les doses quotitiennes ou parfois même bi-quotidiennes d'insuline.

Dans 3 cas, nous n'avons obtenu aucune baisse de la glycémie ni de la glycosurie, chez des malades recevant des doses de XXX à XL unités d'insuline protamine zinc, lorsque nous y avons associé 20 à 25 cg de métahexamide par jour. Nous avons tenté cette association pendant 15 jours à 1 mois, puis les malades ont été de nouveau traités par l'insuline à doses plus élevées.

Dans les 2 autres cas, avec la même association, nous avons obtenu une baisse de la glycémie, aux environs de 1,10 g et une chute de la glycosurie au-dessous de 10 g. Ces chiffres sont inférieurs à ceux obtenus antérieurement par la seule insulinothérapie.

Ces deux succès partiels de l'association insuline-sulfamide s'ajoutent au cas déjà cité au chapitre des "échecs secondaires" et que nous avons considéré comme un échec du traitement par la métahexamide.

Enfin, nous avons observé un échec du traitement sulfamidé chez un sujet jeune (31 ans) dont le diabète était de découverte récente. Une tentative de traitement par le B.Z.55 à la dose de 3 g par jour avait échoué lorsque nous avons tenté d'administrer la métahexamide à la dose de 0,50 g sans obtenir un résultat meilleur.

COMMENTAIRES :

Si cet essai ne peut avoir de portée générale, s'il ne nous permet pas de définir à priori, les conditions de succès d'un traitement par la métahexamide, étant donné la sélection primitive des malades, il nous a cependant permis de constater :

- qu'une longue évolution du diabète, une insulinothérapie antérieure, l'existence de complications dégénératives ne semblent pas être des contre-indications formelles à l'emploi de la métahexamide, puisque dans de tels cas, nous avons obtenu certains succès.

- que ce sulfamide est actif à doses relativement très faibles, en effet :

- chez des sujets bien équilibrés par des doses moyennes d'insuline ou de B.Z.55 (X à XX unités d'insuline, 0,50 g à 1,50 g de B.Z. 55), le même équilibre a été obtenu avec des doses de métahexamide variables de 0,05 g. 2 fois par semaine à 0,30 g. par jour.

- certains sujets mal équilibrés, avec des doses moyennes d'insuline, ont été équilibrés avec 0,10 g. à 0,20 g. de métahexamide, ce qui nous a paru préférable à l'augmentation de l'insuline, supprimant aussi l'action peut-être nocive de l'insulinothérapie à doses fortes et prolongées.

Quelques observations nous ont paru particulièrement intéressantes :

- 2 malades mal équilibrés avec des doses d'insuline relativement importantes (XL unités d'insuline protamine zinc) ont été bien équilibrées avec 0,10 g. à 0,30 g. de métahexamide.

- une malade bien équilibrée par 0,15 g. de métahexamide, a pu subir une intervention chirurgicale importante sans insulinothérapie et nous n'avons pas observé de déséquilibre de ce diabète après l'intervention.

Ainsi, lorsque la métahexamide est efficace, l'équilibre du diabète ne nécessite que de faibles doses de sulfamide. Par contre, l'emploi de doses plus fortes s'est montré inefficace dans les cas où de telles doses avaient échoué.

Nous avons pu également constater que les sujets antérieurement bien équilibrés par le B.Z.55, l'étaient aussi bien par la métahexamide. Enfin, les échecs du traitement ont été observés dans des cas qui semblaient, à priori, des contre-indications de la métahexamide.

L'association insuline-sulfamide a donné des résultats inconstants et semble nécessiter une étude portant sur un plus grand nombre de sujets.

La métahexamide est bien tolérée. Les incidents bénins observés, de nature digestive, n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement dans la majorité des cas. Nous n'avons observé aucune modification significative des fonctions rénale et hépatique, aucune altération de la formule sanguine.

La métahexamide semble, par conséquent, répondre aux caractéris-

tiques des sulfamides hypoglycémiants. Elle semble bien tolérée et susceptible de bien équilibrer le syndrome diabétique, dans un nombre de cas appréciable.

o
o o

CONCLUSION :

Depuis 3 ans, la thérapeutique anti-diabétique s'est enrichie de médicaments administrables par voie buccale.

De nombreuses communications ont montré que, si les sulfamides ne guérissent pas le diabète, comme les premiers essais thérapeutiques l'avaient fait espérer, ils permettent un équilibre satisfaisant dans un nombre de cas appréciable, mais cependant limité à certains types de diabète.

Leur mode d'action est incomplètement connu, mais de nombreux faits expérimentaux permettent de penser que l'action hypoglycémiante des sulfamides, s'exerce au niveau du pancréas par stimulation de la sécrétion insulinaire.

De nouveaux dérivés sulfamidés et d'autres substances hypoglycémiantes méritent d'être étudiés. Il est possible qu'ils fournissent une thérapeutique buccale d'indications plus larges et de résultats plus constants.

Nous rapportons ici, les premiers résultats de l'essai thérapeutique d'un nouveau dérivé sulfamidé : le méthyl aminobenzol sulfanyl cyclohexyl carbamide ou métahexamide, qui est un dérivé de la sulfonylurée et dont la formule se rapproche par conséquent de celles du D 860, du B.Z. 55, de la chlorpropamide et du K 386.

Nous en avons étudié les effets thérapeutiques dans le service de notre Maître le Docteur VIGNALOU à l'hôpital d'Ivry, chez 35 diabétiques.

L'âge moyen de ces sujets (70 ans), le fait qu'il s'agissait dans la majorité des cas, de diabète découvert à l'âge adulte, laissaient présumer qu'il s'agissait là, d'une bonne indication de la sulfamidothérapie.

Craignant les accidents hypoglycémiques, avec ce sulfamide dont nous ne connaissions pas les limites de l'activité, nous avons administré

d'emblée des doses d'entretien relativement faibles (20 cg). D'ailleurs les résultats de cet essai, nous ont montré l'inutilité de fortes doses d'attaque, en effet, les résultats favorables obtenus n'ont nécessité que de faibles doses de métahexamide : de 0,05 g, 2 fois par semaine, à 0,30 g. par jour. L'emploi de doses plus fortes s'est montré inefficace, dans les cas où de telles doses avaient échoué.

Nous avons obtenu :

- 25 résultats favorables ou partiellement favorables.
- 10 échecs.

La métahexamide est bien tolérée. Les seuls incidents observés sont de nature digestive (diarrhée). Ils n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement dans la majorité des cas.

Nous n'avons noté aucun accident allergique cutané, aucune modification des examens explorant les fonctions rénale et hépatique, aucune altération de la formule sanguine : pas de neutropénie, aucune leucocytose inférieure à 3.950 globules blancs.

La métahexamide semble par conséquent répondre aux caractéristiques d'un bon sulfamide hypoglycémiant, car elle est bien tolérée et capable, dans un nombre de cas appréciable, d'équilibrer le diabète d'une façon satisfaisante, et avec de faibles doses, ce qui constitue peut-être son intérêt majeur.

Des traitements plus prolongés permettront de connaître la fréquence des succès et des échecs immédiats et secondaires, analogues à ceux qui ont été observés avec d'autres sulfamides hypoglycémiants.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACHELIS J.D. et K. HARDEBECK
Ueber eine neue blutzuckersenkende substanz
Deutsche Med. Wchnschr. (1955) 80 : 1452-1455.
- 2 - AZERAD E. et J. LUBETZKI
Traitement du diabète par le N-N-diméthyl déguanide (L.A. 6 023)
Presse Méd. (1959) 67 : 765-767.
- 3 - BELLENS R. et V. CONNARD
Influence d'une dose et de doses répétées d'un sulfamide hypoglycémiant sur des épreuves d'hyperglycémie successives
Ann. Endocrinol. (1958) 19 : 1197-1205.
- 4 - BERINGER A.
Zur Behandlung der Zucker krankhut mit Biguaniden
Wien Med. Wchnschr. (1958) 43 : 880.
- 5 - BERTRAM F., E. BENDFELDT et H. OTTO
Ueber ein wirksames perorales antidiabeticum
Deutsche Med. Wchnschr. (1955) 80 : 1455-1460.
- 6 - BROGLIE M.
Expérimentation pratique de la thérapeutique antidiabétique orale
par le B.Z. 55 (Nadisan)
Ann. Endocrinol. (1957) 18 : 284-288.
- 7 - CHRISTOPHE J. et V. CONARD
Effets d'un traitement aigu et prolongé par le B.Z. 55 chez le chien normal
Ann. Endocrinol. (1957) 18 : 1046-1057.
- 8 - COX R.W. et R.H. WILLIAMS
Studies on the actions of oral hypoglycemic compounds
Diabetes (1957) 6 : 270-273.

- 9 - CREUTZFELDT W. et S. SCHLAGINTWEIT
Über die orale behandlung des diabetes mellitus mit
H (4-méthyl benzol sulfonyl) N'-butyl-harnstoff (D 860) :
Blutsucker und histologische veränderungen nach D 860 bei normalen
kaninehen
Deutsche Med. Wchnschr. (1956) 81 : 892-893.
- 10 - CREUTZFELDT W. et H. SÜTTERLE
Recherches expérimentales sur le mécanisme d'action des sulfamides
hypoglycémisants
Ann. Endocrinol. (1957) 18 : 184-195.
- 11 - DARNAUD Ch., Y. DENARD, G. MOREAU et R. VOISIN
Les défaillances secondaires du traitement prolongé par les sub-
stances antidiabétiques
Le Diabète (1957) 5 : 329-332.
- 12 - DEROT M., P. PIGNARD et M. RATHERY
Essai d'un nouvel hypoglycémiant de synthèse le 1-cyclo-hexyl-
3-p-toluène sulfonylurée ou K 386
Bull. et Mem. de la Soc. Méd. Hôp. Paris (1959) 75 : 175-179.
- 13 - DESCLIN L. et W. GEPTS
Histopathologie des îlots de Langerhans et conceptions pathogéni-
ques du diabète
Rapports à la IV^e Réunion des Endocrinologistes de Langue Fran-
çaise, Paris 1957.
- 14 - DOTEVALL G.
Secondary resistance in oral treatment of diabetes
Acta Med. Scand. (1958) 161 : 251-256.
- 15 - FABRIKANT M.
Use of orinase as a basic adjuvant in management of insulin-
dépendent diabetes
Metabolism (1958) 7 : 213-221.

16 - FOA P.P.

Communication personnelle in LOUBATIERES A. : Le mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémiants et de leurs dérivés.

Ann. Endocrinol. (1957) 18 : 161-170.

17 - FRIEDLANDER E.O.

Use of tolbutamide in insulin resistant diabetes

New England J. Med. (1957) 257 : 11-14.

18 - GEPTS W.

Etude histologique de l'effet des sulfamides hypoglycémiants sur les îlots de Langerhans du rat.

Ann. Endocrinol. (1957) 18 : 204-217.

19 - GUILLON J. et J. HOREAU

Les échecs secondaires des sulfamides hypoglycémiants

Concours Méd. (1959) : 1163-1166.

20 - LEVINE R. et G.W. SOBEL

The mechanism of action of the sulfonylureas in diabetes mellitus

Diabetes (1957) 6 : 263-269.

21 - JACOBS G., G. REICHARD, E.H. GOODMAN, B. FRIEDMAN et S. WEINHOUSE

Action of insulin and tolbutamide on theurinase of blood glucose

Diabetes (1958) 7 : 358-364.

22 - KINSELL L.W., R.R. BROWN Jr, R.W. FRISKEY et G.D. MICHAELS

Insulin sparing sulfonamides

Science (1956) 123 : 585.

23 - HOUSSAY B.A. et J.C. PENHOS

Action of the hypoglycemic sulfonyl compounds in hypophysectomized, adrenalectomized and depancreatized animals

Metabolism (1956) 5 : 727-732.

- 24 - LESTRADET H., J. BESSE et C. JEZEQUEL
Etude de l'action des substances "hypoglycémiantes" sur un groupe
de 275 enfants diabétiques
Presse Méd. (1957) 65 : 553-556.
- 25 - LOUBATIERES A.
Les anylsulfonamides hypoglycémiantes et antidiabétiques :
I. Etude expérimentale
Presse Méd. (1958) 66 : 1175-1178.
- 26 - LOUBATIERES A.
Les anylsulfamides hypoglycémiantes et antidiabétiques :
II. Etude de leur mécanisme d'action chez l'homme normal et dia-
bétique
Presse Méd. (1958) 66 : 1229-1232.
- 27 - Mac LEAN M.B. et R.F. OGILVIE
A quantitative estimation of the pancreatic islets tissues, in
diabetic subjects
Diabetes (1955) 4 : 367-376.
- 28 - MEHBERT H., R. CAMERINI-DAVALOS et A. MARBLE
Results of long-term of tolbutamide (orinase) in diabetes mellitus
J.A.M.A. (1958) 167 : 818-827.
- 29 - MILLER M. et J.W. CRAIG
Hypoglycemic effects of 1-butyl-3-p-toluene sulfonylurea given
orally in human diabetic subjects
Metabolism (1956) 5 : 162-164.
- 30 - MIRSKY I.A. et DIENGOTT
The hypoglycemic response to insulin in man after sulfonylurea by
mouth
J. Clin. Endocrinol. and Metab. (1957) 17 : 603-607.

31 - MOHNIKE G. et W. KNITSCH

Über die wirkung von D 860 an leberschnitten
Deutsche Med. Wchnschr. (1956) 81 : 891-892.

32 - MOHNIKE G., H. ULRICH, H. BIBERGEIL et A. CZYZYK

Beobachtungen während der einstellung von diatatikern auf
N (4-methyl benzol sulfonyl) N'-butyl-harnstoff (D 860)
Deutsche Med. Wchnschr. (1957) 82 : 1526-1528.

33 - MURRAY J.

Chlorpropamide : a new hypoglycemic agent
Lancet (1958) 2 : 553-555.

34 - MÜTTING D., W. PRESSER et K.N. SHIVARAM

Azrneimittelforschung (1958) 3 : 188-189.

35 - ODELL W.D., D.C. TANNER, D.F. STEINER et R.A. WILLIAMS

Phenethyl-amyl and isoamyl-biguanide in the treatment of diabetes
mellitus
Arch. Intern. Med. (1958) 102 : 520-526.

36 - O'DONOVAN

An analysis of case experience with tolbutamide (D 860) in diabe-
tic patients in the united states
3è Congrès International du Diabète - Düsseldorf, Juillet 1958.

37 - Present stats of knomledge concerning effects of the sulfonylurea
compounds in diabetes mellitus

Lily conference on tolbutamide
Diabetes (1957) 6 : 91-92.

38 - STERNE J.

Du nouveau dans les antidiabétiques, la N-N diméthyl aminoguanyl
guanidine (N-N' D G)
Maroc Méd. (1957) 36 : 1295-1296.

39 - UHRY P.

Résultats statistiques sur le traitement du diabète sucré par les
hypoglycémiants de synthèse

Le Diabète (1957) 5 : 75-81.

40 - UNGAR G., L. FREEDMAN et P.L. SCHAPIRO

Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug

Proc. Soc. Exper. Biol. and med. (1957) 95 : 190-192.

41 - VOLK B.W. et S.S. LAZARUS

Significance of effects veness of combured insulin-orinase treatment
in maturity ouset diabetes

Am. J. Med. Sc. (1959) 237 : 1-7

42 - VOLK B.W., S. WEISENFELD, S.S. LAZARUS et M.G. GOLDNER

Mechanisms of action of the hypoglycemia-producing sulfonylurea
derivatives

Metabolism (1956) 5 : 894-903.

43 - WEST K.M. et S.R. Mc CAMPBELL

Hypoglycemic potency in man of a new sulfonylurea derivative
(chlorpropamide)

Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. (1958) 98 : 724-726.

Nos Observ.	Age	Durée d'évolution	Insulinothérapie antérieure	Acidose	Obésité	Compl. C.V.	Autres complications	Effet du traitement
1	18 ans	3 ans	1 an	-	+	-	Ca.	B
2	86 -	17 -	-	-	0	HTA . Art.	Ca . Re.	B
3	82 -	3 -	-	-	+	HTA . Art.	Ca.	B
4	84 -	7 -	-	-	0	HTA . Art.	Ca.	B
5	76 -	1 -	-	-	0	HTA	-	B
6	84 -	14 -	2 ans	-	+	HTA	Ca . Re.	B
7	88 -	2 -	-	-	++	-	Ca.	B
8	76 -	10 -	-	-	0	-	Ca.	B
9	95 -	10 -	10 ans	Précoma	+	Art.	Re.	B
10	78 -	28 -	8 -	Précoma	0	-	Ca. Re. Inf.	B
11	69 -	1 -	1 -	-	+	-	Re.	B
12	73 -	4 -	-	-	0	Cor.	Ca.	B
13	68 -	15 -	3 ans	-	0	Art.	Re . Ca.	B
14	71 -	27 -	-	Précoma	0	Cor.	Ca.	B
15	67 -	1 -	6 mois	-	0	Art. + gg.	-	B
16	81 -	30 -	10 ans	-	0	Art. gl.	Ca.	P
17	76 -	14 -	14 -	-	++	HTA	-	B
18	68 -	22 -	20 -	2 comas	0	Ram. Cér.	Re.	E
19	67 -	11 -	10 -	2 comas	0	Art. Cor. HTA	Ca . Inf.	E
20	59 -	25 -	11 -	Coma	++	HTA	Ca. Re. Inf.	E
21	87 -	7 -	7 -	-	0	Cor.	Ca. Re. pl.	E
22	66 -	25 -	25 -	-	+	Art. + gg.	-	E
23	80 -	8 -	8 -	-	0	HTA . DC.	Ca . Inf.	E

Nos Observ.	Age	Durée d'évolution	Insulinothérapie antérieure	Acidose	Obésité	(1) Compl. C.V.	(2) Autres complications	Effet du traitement
24	69 ans	29 ans	29 ans	Précoma	0	Art + gg - HTA	Ca. Inf.	E
25	60 -	4 -	4 -	-	++	Ram. Cér.	Inf.	E
26	70 -	3 -	2 -	-	++	Art + gg - HTA	Inf.	E
27	71 -	7 -	7 -	Précoma	0	Art.	Re. Inf.	B
28	31 -	3 mois	-	-	0	-	-	E
29	55 -	1 an	4 mois	-	0	HTA.	Inf.	B
30	65 -	3 mois	3 mois	-	±	HTA.	Néphr.	B
31	77 -	8 ans	-	-	0	Art + gg - HTA-DC	Ca.	B
32	81 -	4 -	4 ans	-	+	Art.	Ca.	B
33	75 -	6 -	6 -	Coma	++	HTA - Ram. Cér.	Inf.	B
34	84 -	3 -	1 an	-	0	Art. gl.	Ca.	B
35	53 -	20 -	-	-	0	-	pl. Re. Inf. Néphr.	B

(1) Complications Cardio-vasculaires

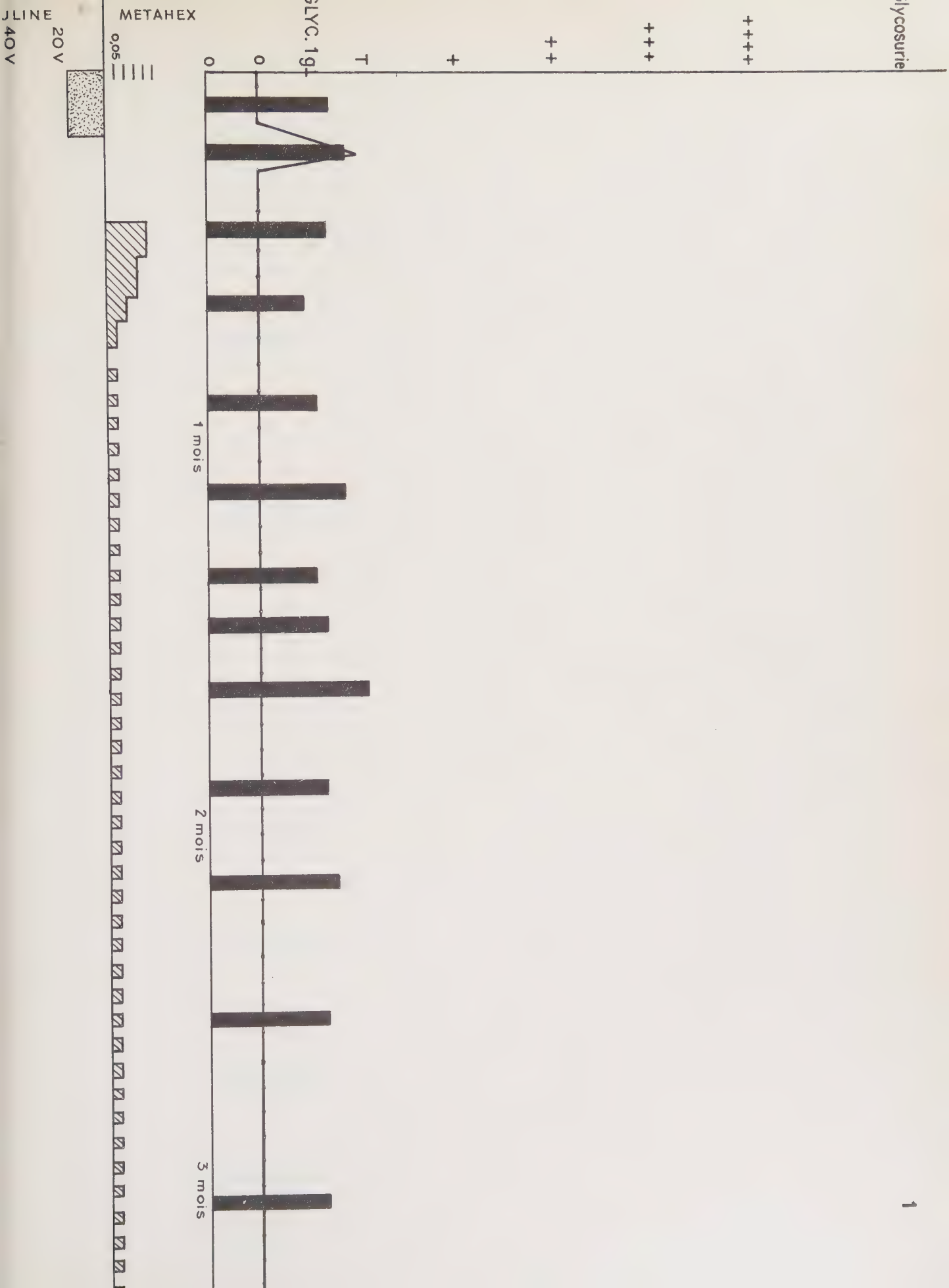
de type Athéromateux

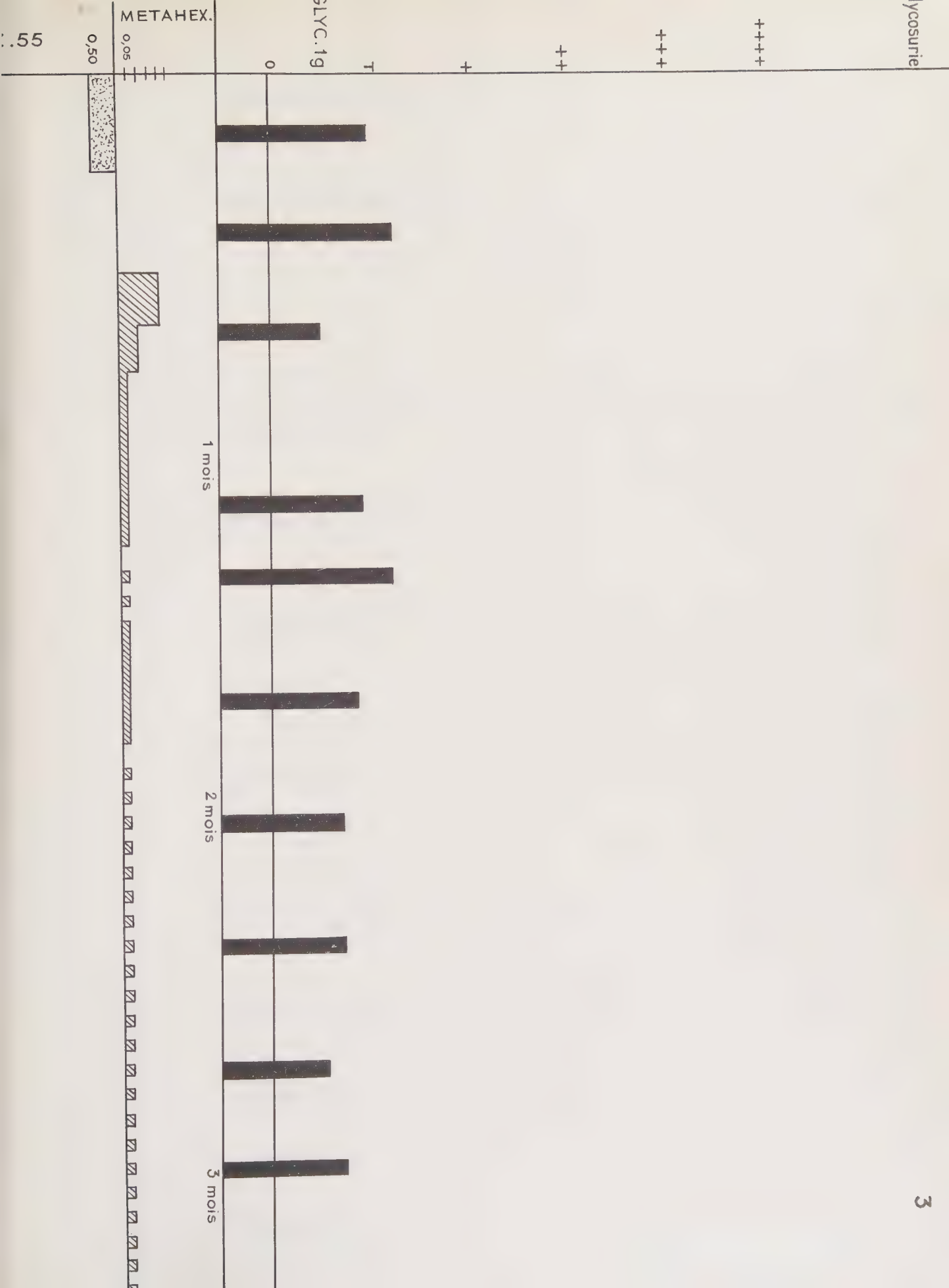
Cor. = Coronarite
 Art. = Artérite
 gg. = gangrène
 gl. = glaucome
 HTA = hypertension Artérielle
 Ram.Cér. = Ramollissement cérébral
 DC. = Défaillance Cardiaque.

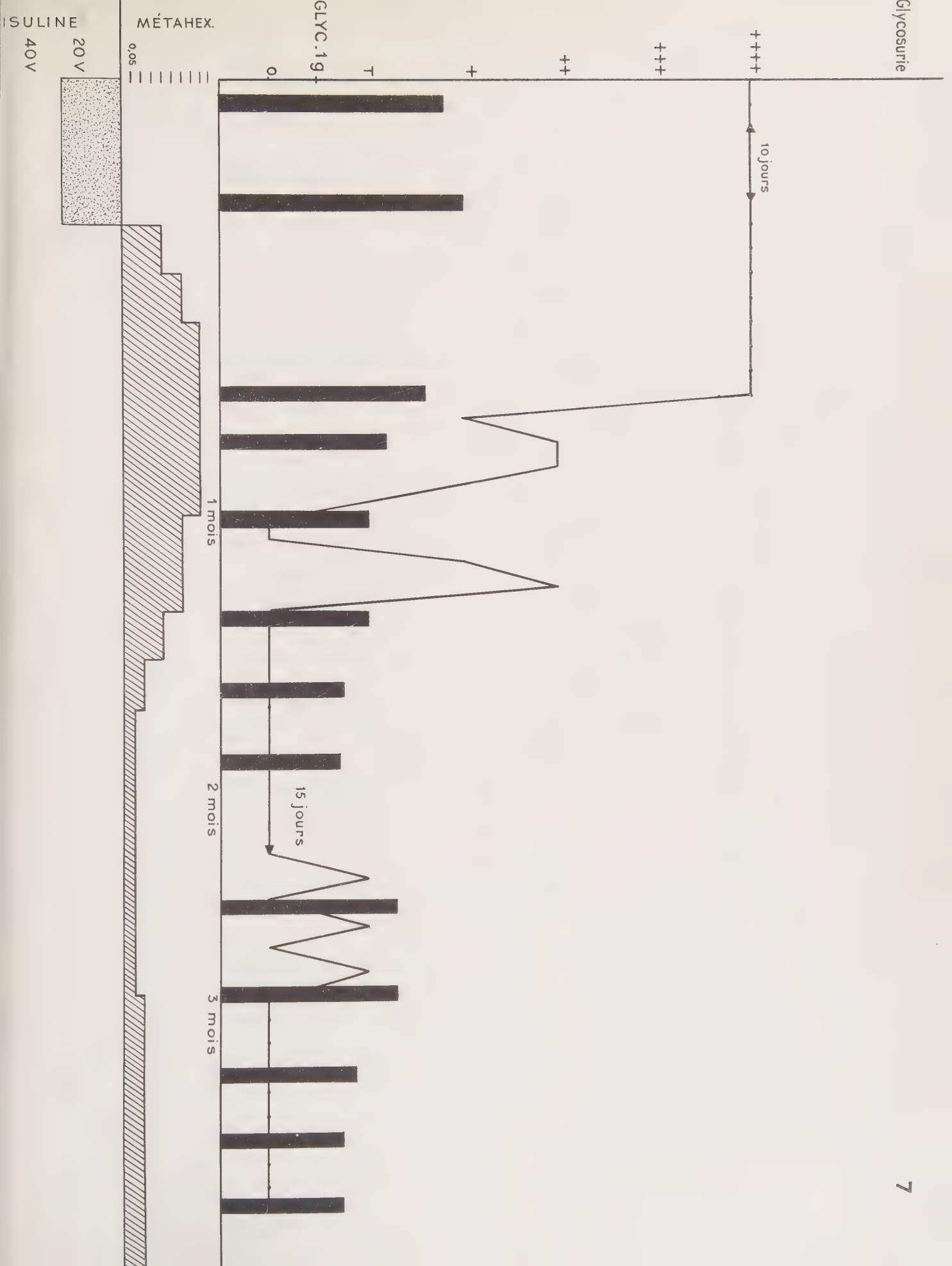
(2) Complications plus spécifiques

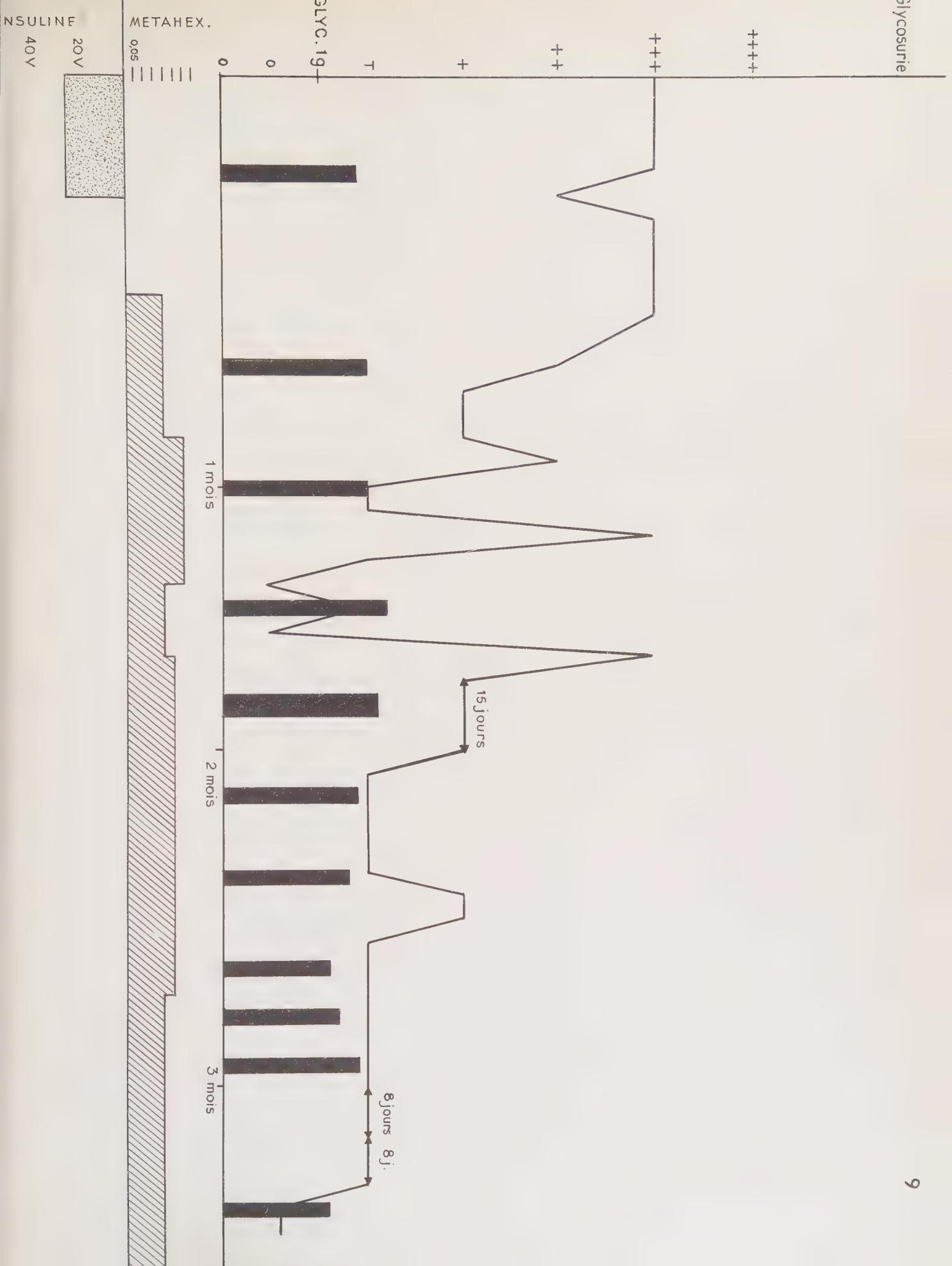
du diabète

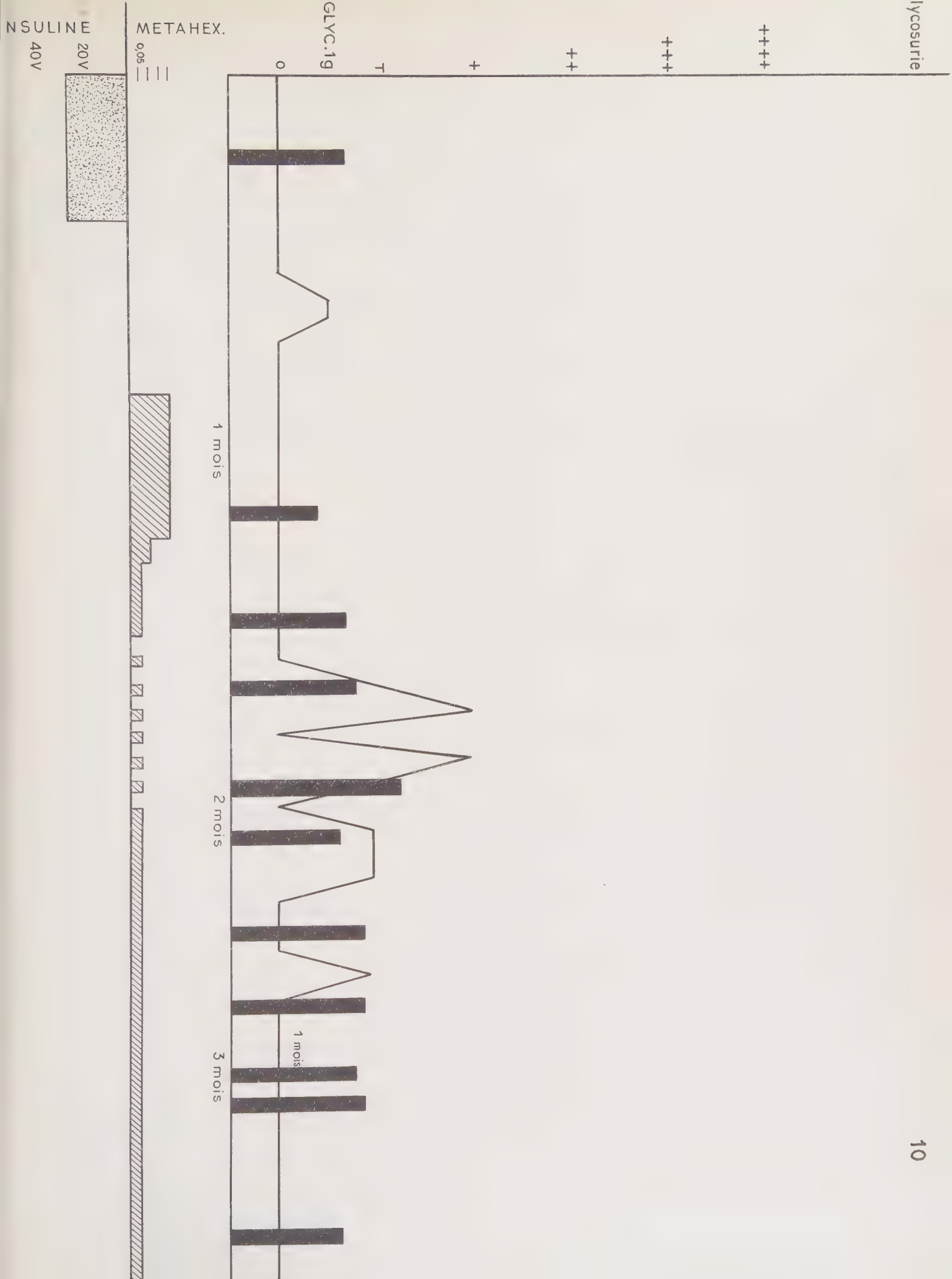
Ca. = Cataracte
 Re. = Rétinite
 pl. = ptyénite
 Néphr. = Néphropathie
 Inf. = Infections
 cutanées surtout.

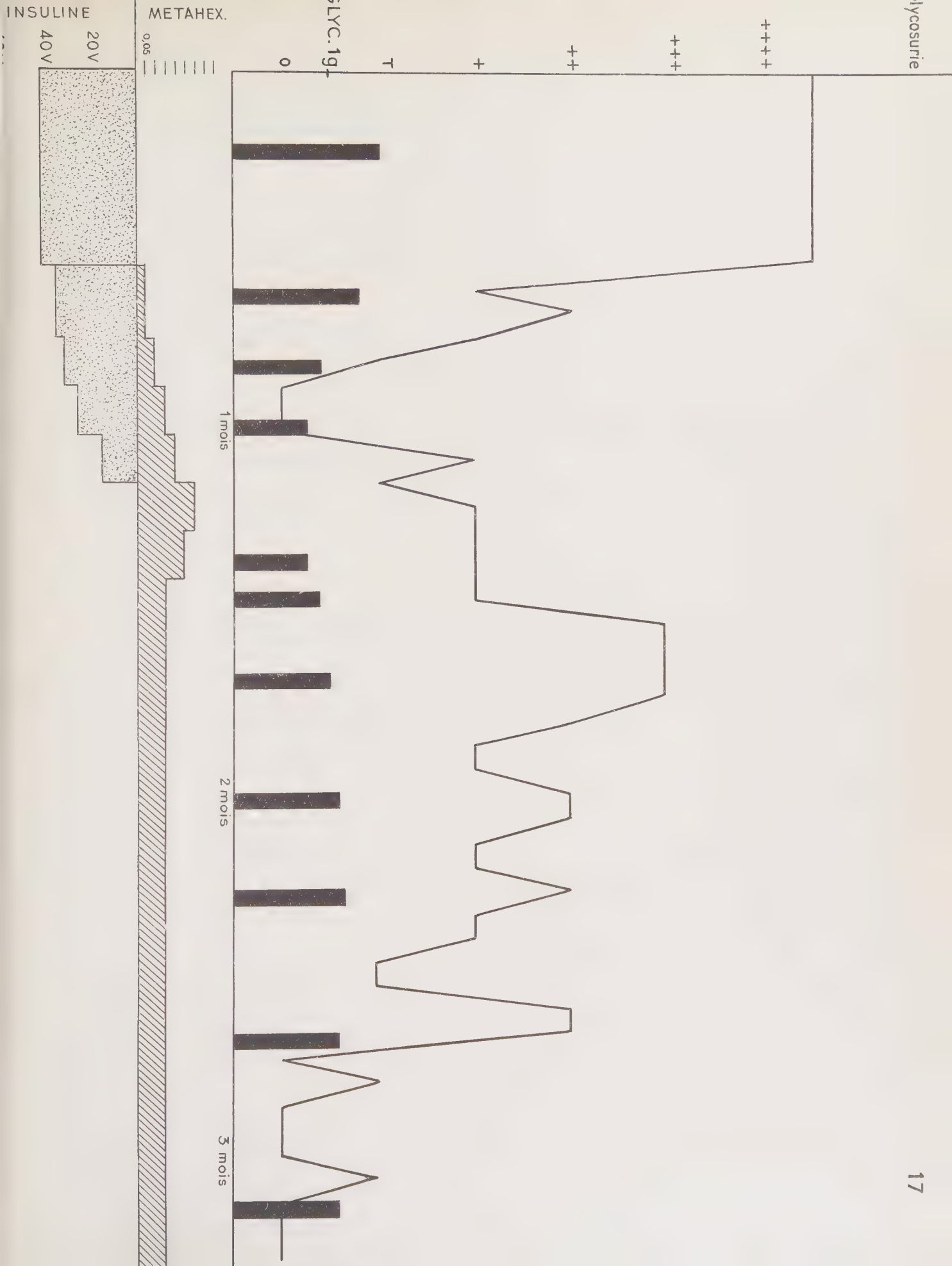


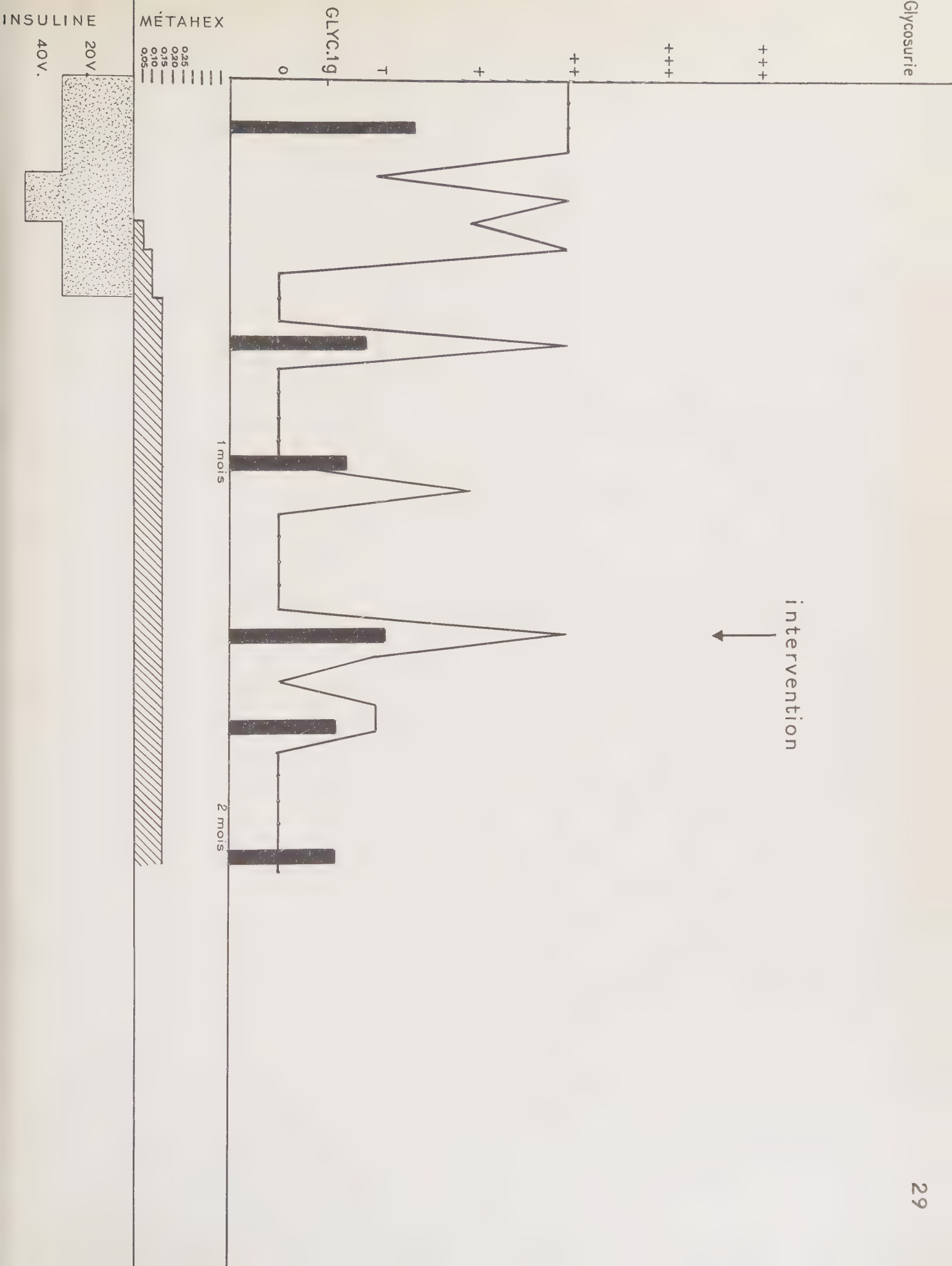












Vu le Doyen :

L. BINET

Le Président du Jury :

J. CHEYMOL

VU
et permis d'imprimer
le Recteur
de l'Académie de Paris :

Jean SARRAILH

